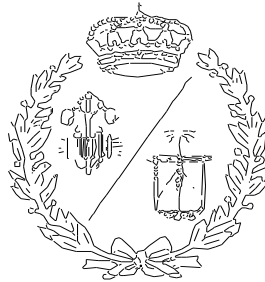


ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS  
INDUSTRIALES Y DE TELECOMUNICACIÓN

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA



***Trabajo Fin de Grado***

**Aceites esenciales procedentes de materia  
vegetal originaria en Cantabria y su posible uso  
contra el SARS-CoV-2**

(Essential oils from plant material originating in  
Cantabria and their potential use against SARS-CoV-2)

Para acceder al Título de

**GRADUADO EN INGENIERÍA EN  
TECNOLOGÍAS INDUSTRIALES**

Autor: Adrián Martín Ruiz

Directores: Alberto Coz Fernández / Cristina Rueda Ruiz

Septiembre – 2021

<b>RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
1.1. ANTECEDENTES: COVID-19 Y ACEITES ESENCIALES .....	10
1.2. APLICACIONES DE LOS ACEITES ESENCIALES .....	13
1.2.1. <i>Cáncer: aromaterapia o quimioprevención</i> .....	13
1.2.2. <i>Antibacterias</i> .....	14
1.2.3. <i>Agentes Antivirales</i> .....	15
1.3. MATERIAS PRIMAS .....	16
1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO FIN DE GRADO .....	16
<b>2. DESARROLLO .....</b>	<b>17</b>
2.1. ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS .....	17
2.1.1. <i>Eucalyptus species</i> .....	17
2.1.2. <i>Melaleuca alternifolia</i> ( <i>árbol del té de hoja estrecha</i> ) .....	20
2.1.3. <i>Zingiber officinale</i> ( <i>jengibre</i> ) .....	22
2.1.4. <i>Drimys maritima</i> , <i>la cebolla albarrana o cebolla almorana</i> .....	23
2.1.5. <i>Allium sativum</i> ( <i>ajo</i> ) .....	24

2.1.6. <i>Coriandrum sativum</i> (cilantro) .....	27
2.1.7. <i>Thymus vulgaris</i> L. (Tomillo) .....	28
2.1.8. Nuez moscada .....	30
2.1.9. <i>Pelargonium graveolens</i> (geranio de olor) .....	31
2.1.10. Limón .....	32
2.1.11. <i>Salvia rosmarinus</i> (romero) .....	35
2.1.12. <i>Glycyrrhiza glabra</i> (regaliz) .....	36
2.1.13. <i>Sambucus nigra</i> (sauco común o sauco negro) .....	37
2.1.14. <i>Cannabis sativa</i> , cáñamo o marihuana .....	38
2.1.15. <i>Nigella sativa</i> .....	40
2.1.16. <i>Laurus nobilis</i> (laurel) .....	42
2.1.17. <i>Cinnamomum verum</i> o <i>Cinnamomum zeylanicum</i> .....	42
2.2. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DEL TIPO DE MATERIA PRIMA .....	43
2.3. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE LAS PRINCIPALES VARIABLES EN LA MATERIA PRIMA .....	49
2.3.1. Eucalipto .....	49
2.3.2. Limón .....	51
2.3.3. <i>Pelargonium graveolens</i> .....	56
2.4. PROCESOS DE OBTENCIÓN DE ACEITES ESENCIALES .....	57
2.4.1. Métodos tradicionales .....	57
A) Hidrodestilación .....	57
B) Arrastre por vapor .....	58
C) Hidrodifusión .....	59
D) Extracción con solventes .....	60
E) Extracción por prensado .....	61
2.4.2. Métodos innovadores .....	62

A) Extracción con fluidos supercríticos.....	63
B) Extracción con líquidos subcríticos .....	64
C) Extracción con microondas y libre de solventes .....	64
2.5. ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DE PROCESO .....	66
2.5.1 <i>Eucalipto</i> .....	67
2.5.2. <i>Limón</i> .....	75
2.5.3. <i>Nigella Sativa</i> .....	78
2.6. PROPUESTA DE DISEÑO A ESCALA LABORATORIO .....	81
<b>3. CONCLUSIONES .....</b>	<b>82</b>
<b>4.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>85</b>
<b>5.ANEXO BIBLIOGRAFICO .....</b>	<b>102</b>

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1. COMPONENTES DEL ACEITE ESENCIAL DE EUCALIPTUS (PANIKAR S. ET AL., 2021).....	18
TABLA 2. COMPOSICIÓN DEL ACEOTE ESENCIAL DEL ÁRBOL DEL TÉ (GRAZIANO, T.S. ET AL., 2016).....	21

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. COMPUESTOS IDENTIFICADOS EN EL AJO (THI PHUONG THUY B. ET AL. 2020).....	25
FIGURA 2. RENDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE ACEITES ESENCIALES DE DIFERENTES MATERIAS .....	44
FIGURA 3. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO .....	46
FIGURA 4. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DE EUCALIPTO EN FUNCIÓN DE SU TAMAÑO .....	49
FIGURA 5. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO .....	50
FIGURA 6. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DEL LIMÓN EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO .....	51
FIGURA 7. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DEL LIMÓN EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO CON PLASMA Y EL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	52
FIGURA 8. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DE LIMA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO .....	54
FIGURA 9. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL LIMÓN EN FUNCIÓN DE SU ESTADO .....	55
FIGURA 10. ESQUEMA DEL PROCESO DE HIDRODESTILACIÓN .....	58
FIGURA 11. ESQUEMA DEL PROCESO DE ARRASTRE POR VAPOR .....	59

<b>FIGURA 12. ESQUEMA DEL PROCESO DE HIDRODIFUSIÓN .....</b>	<b>60</b>
<b>FIGURA 13. ESQUEMA DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN CON SOLVENTES .....</b>	<b>61</b>
<b>FIGURA 14. ESQUEMA DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN CON EXPRESIÓN .....</b>	<b>62</b>
<b>FIGURA 15. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DEL RATIO SOLVENTE:MATERIA .....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURA 16. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO .....</b>	<b>68</b>
<b>FIGURA 17. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DE LA POTENCIA DE EXTRACCIÓN .....</b>	<b>69</b>
<b>FIGURA 18. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO .....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURA 19. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA .....</b>	<b>72</b>
<b>FIGURA 21. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DEL EUCALIPTO EN FUNCIÓN DE LA RATIO SOLVENTE:MATERIA .....</b>	<b>74</b>
<b>FIGURA 22. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DE LA LIMA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO .....</b>	<b>76</b>
<b>FIGURA 23. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DE LA LIMA EN FUNCIÓN DEL RATIO SOLVENTE:MATERIA .....</b>	<b>77</b>
<b>FIGURA 24. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DE LA LIMA EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA .....</b>	<b>78</b>
<b>FIGURA 25. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DE LA NIGELLA SATIVA EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA .....</b>	<b>79</b>

**FIGURA 26. RENDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL A PARTIR DE LA  
NIGELLA SATIVA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO ..... 80**

Para facilitar la lectura de las referencias se mostrarán con un número entre corchetes, por ejemplo ([1]).

El numero entre corchetes indica el número que le corresponde a la referencia en el Anexo bibliográfico.

## RESUMEN

La falta de tratamientos claros en los pacientes afectados por el SARS-CoV-2, hace que siga siendo necesaria la búsqueda de nuevos componentes que posean el potencial de combatir el SARS-CoV-2 y/o sus síntomas de forma efectiva.

Siendo una de estas posibles soluciones la utilización de aceites viricidas generados a partir de materias vegetales. Consiguiendo así complementariamente el aprovechamiento de la biomasa, especialmente la biomasa autóctona.

En este trabajo se delimitarán materias vegetales que tengan un posible uso contra el SARS-CoV-2 en función del estado del arte actual sobre la materia.

Además del análisis de las materias vegetales, se estudiarán los posibles procesos físico-químicos para la obtención de los aceites de aquellas materias vegetales que se encuentren en la Comunidad de Cantabria. Estudiándose las variables del proceso, así como su efecto en el proceso, y los parámetros de proceso recomendados por la bibliografía.

Adicionalmente se realizará una propuesta de diseño del proceso a escala laboratorio y de las materias primas y variables para llevar a cabo en un futuro próximo.



## **ABSTRACT**

The lack of clear treatments in patients affected by SARS-CoV-2, makes it necessary to search for new components that have the potential to combat SARS-CoV-2 and / or its symptoms effectively.

One of these possible solutions being the use of virucidal oils generated from vegetable matter. Thus, achieving a complementary use of biomass, especially indigenous biomass.

In this work, plant materials that have a possible use against SARS-CoV-2 will be delimited based on the current state of the art on the matter.

In addition to the analysis of plant materials, the possible physicochemical processes for obtaining oils from those plant materials found in the Community of Cantabria will be studied. Studying the process variables, as well as their effect on the process, and the process parameters recommended by the bibliography.

Additionally, a proposal will be made for the design of the laboratory-scale process and the raw materials and variables to be carried out in the near future.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Antecedentes: Covid-19 y aceites esenciales

En diciembre de 2019 en Wuhan (China) fue notificado por primera vez un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), que originó la enfermedad llamada COVID-19. Su impacto ha sido tal que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció a la respectiva enfermedad como una pandemia mundial. La magnitud de la pandemia ha sido considerada la mayor y que más muertes ha causado desde la pandemia de gripe de 1918 originada por la gripe española. Pese a que hoy en día se han podido desarrollar vacunas que actúen como prevención de la enfermedad, todavía no se posee un tratamiento claro en los pacientes afectados. Debido a ello, en la situación actual de la pandemia sigue siendo necesaria la búsqueda de nuevos componentes que posean el potencial de combatir el SARS-CoV-2 y/o sus síntomas de forma efectiva.

Una de las vías de obtención de productos viricidas es la destilación de extractos de plantas vegetales de diferentes especies, obteniendo así sus aceites esenciales para emplearlos como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades respiratorias causadas entre otros virus por los coronavirus.

¿Por qué se buscan estos productos en las especies vegetales? El potencial de estos productos reside en que los tratamientos de origen vegetal tienen por norma general menos o ningún efecto secundario debido a su estructura, la cual reacciona en patógenos y/o sus toxinas de forma que causan un menor daño al paciente. Se puede tomar como precedente de esta iniciativa el uso de la medicina tradicional china, basada en medicina herbaria, durante el transcurso de la pandemia en China, lugar de origen de la pandemia. Debido a su utilización, diversas hierbas medicinales se han reconocido como agentes prometedores contra el SARS-CoV-2, incluyendo principios activos, aceites esenciales, fórmulas, etc. Estudios realizados por otros autores demuestran que los aceites esenciales de diversas especies son efectivos para los fines anteriormente mencionados [68][84][85]. La experiencia china ha dado resultados esperanzadores que refuerzan el uso de la medicina natural, dando la posibilidad de

permitir a los profesionales médicos más herramientas para combatir la pandemia, sobre todo en países en los que hay problemas de abastecimiento médico.

### ¿Que son los aceites esenciales?

Las plantas medicinales han sido utilizadas como base de la medicina tradicional y natural en todos los lugares del mundo desde hace miles de años. Se pueden citar como ejemplo el uso del *colchicum*, (de esta planta se extrae el medicamento usado para la gota conocido como colchicina) para hacer frente a la gota, desde el Antiguo Egipto siendo referenciado en textos como el Papiro de Ebers. También teniendo esta misma planta relevancia en otras situaciones históricas como la marcha de los diez mil de Catón. El Uticense al no poseer víveres vegetales, según ciertas referencias, tuvo que recurrir a esta planta para que su ejército pudiera evitar contraer la gota, al solo poder comer la carne de animales.

En ciertos países la medicina natural se ha convertido en parte de la identidad nacional, como China y la India (sistema de medicina ayurveda). Sin ir tan lejos en el espacio o tiempo, en España no hace tanto los vahos de eucalipto y cataplasmas de diversa índole, como por ejemplo de cebolla y lino en polvo, eran relativamente comunes.

El acceso aparentemente sencillo a los emplazamientos en los cuales son autóctonas, y el hecho de que las hierbas medicinales sean elementos terapéuticos con efectos secundarios mínimos han promovido su uso a lo largo de la historia.

Hoy en día, diversas cuestiones con respecto a la salud han llevado al uso de sustancias naturales en un amplio abanico de campos industriales, siendo los aceites esenciales una de las sustancias naturales que más reconocimiento ha adquirido.

Según la Farmacopea Europea, los aceites esenciales son productos odorantes, que tienen una composición compleja y son obtenidos a partir del extracto de una planta, ya sea por arrastre de vapor, por destilación seca o por un método mecánico adecuado sin calentamiento.

En general, se usa un método físico para separar del aceite esencial de la fase acuosa, que no conduce a cambios significativos en su composición química. Una característica importante es que los aceites esenciales, en general, son lipófilos, y solubles en solventes orgánicos, debido a su naturaleza hidrofóbica y su densidad menor que el agua.

Los aceites esenciales pueden obtenerse a partir de diferentes partes de las plantas: flores, hierbas, brotes, hojas, frutas, ramas, corteza, piel del fruto, semillas, madera, rizomas y raíces.

Los rendimientos de extracción varían en función de la materia prima vegetal, así como de diversos parámetros en el proceso de extracción (como la temperatura, tiempo de extracción, tamaño de la muestra, etc.) pero en general, independientemente de la variación que puedan tener, los rendimientos son bajos, lo que convierte a los aceites esenciales en sustancias escasas y de un valor remarcable. Aproximadamente sólo el 10% de alrededor de 17.000 especies de plantas en el mundo contienen aceites esenciales; estas son las denominadas plantas aromáticas.

De forma parecida al rendimiento, las diferencias entre las propiedades químicas de los aceites esenciales no están basadas solo en su número o tipo de moléculas, sino también a su estructura estereoquímica, que puede variar en función del método de extracción. Por otro lado, la calidad, cantidad y composición de los aceites esenciales extraídos pueden cambiar debido a la edad de la muestra, la composición de la tierra donde ha crecido, el clima, la parte de la planta utilizada (si es una semilla, hoja, raíz, etc.) y el ciclo de vida de la planta.

A continuación, se detallan tanto las aplicaciones como los procesos de obtención de los aceites esenciales.

## 1.2. APLICACIONES DE LOS ACEITES ESENCIALES

Cada vez se ve con más interés la aplicación de los aceites esenciales en varios campos, siendo uno de los más importantes la industria farmacéutica debido a las propiedades antibacteriales, antiinflamatorias, antivirales y antifúngicas de las plantas aromáticas.

En psiquiatría, se pueden usar aceites esenciales en los pacientes debido a las fragancias agradables de ciertos aceites [71]. En el campo alimenticio, cada vez se va ampliando el uso de aceites esenciales como conservantes debido a su acción contra patógenos transmitidos por alimentos tales como *Salmonella typhimurium*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas putida*, and *Staphylococcus aureus* [10], consiguiendo resolver el problema de estos patógenos en la comida y carne, mediante la aplicación de pequeñas dosis de aceites esenciales, siguiendo la experiencia de numerosos estudios [65]. También ha habido un aumento en la demanda del uso de plantas medicinales para sustituir a los antibióticos convencionales en el pienso animal debido al surgimiento de bacterias resistentes a los antibióticos y su posible transmisión a los seres humanos a partir del ganado. De hecho, el uso de antibióticos sintéticos en el pienso para ganado ha sido prohibido para promover animales sanos [11].

Volviendo a la industria farmacéutica, medicinas en forma de cápsulas, jarabes, pomadas, cremas, etc., contienen aceites esenciales en su composición y su producción está en constante crecimiento. A continuación, se muestran las principales aplicaciones en la industria farmacéutica.

### 1.2.1. Cáncer: aromaterapia o quimiopreención

Los aceites esenciales se han identificado y aplicado para el tratamiento de enfermedades de carácter inflamatorio y oxidativo. Los aceites reaccionan con especies reactivas de oxígeno que han sido relacionadas con el origen de la oxidación e inflamación que puede producir cáncer. Esto muestra que los aceites esenciales tienen la habilidad de tratarse de anticancerígenos [35].

La formación de cáncer mediante enfermedades de carácter inflamatorio y oxidativo se produce debido al estrés oxidativo, causando daño al ADN de las células e incrementando de forma efectiva el proceso de mutación de éstas y por lo tanto derivando a una transformación oncogénica. Además, los radicales de oxígeno derivados de estrés oxidativo reaccionan con otras moléculas celulares y activan la transducción de señal, y por lo tanto incentivan el desarrollo del tumor mediante la regulación de la proliferación, metástasis y angiogénesis celular [91]. Por lo tanto, una inflamación crónica está relacionada con varias etapas de la formación del cáncer [52]. Algunos estudios han mostrado la aplicación de varios aceites esenciales como agentes quimioterapéuticos de varios tipos de cáncer.

En el cáncer de próstata, el aceite esencial extraído del *Hypericumhircinum L. subsp. Majus* ha demostrado ser útil en contra de la proliferación del cáncer [73]. En el cáncer de mama, un estudio de la citotoxicidad de semillas de *Afrostryax lepidophyllus* y *Scorodophloeus zenkeri* mostró potencial en los aceites para inhibir el crecimiento del tumor. Siendo ligeramente más eficiente el aceite esencial del *Scorodophloeus zenkeri* [23].

### 1.2.2. Antibacterias

Por otra parte, los aceites esenciales han sido empleados para inhibir el crecimiento de las bacterias, en varios campos (como el alimenticio o el farmacéutico). Como ejemplo de esta aplicación se pueden encontrar:

- Aceite esencial de *Eucalyptus globulus*: se han investigado sus propiedades antimicrobianas contra *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, bacterias que suelen encontrarse en la comida, intestinos y aparato respiratorio, entre otros. Los resultados mostraron que el aceite esencial tiene el potencial para inhibir ambas bacterias, mediante la variación del tamaño de los inóculos y la concentración del aceite esencial.

Debido a su potencial como agente antimicrobiano, se ha propuesto como antibiótico

natural para el tratamiento de varias enfermedades infecciosas. Pese a todo todavía se recomienda realizar más estudios clínicos en esta materia [7].

- Aceite esencial de *Artemisia Annua L*: se ha investigado su función como agente antimicrobiano mediante la técnica de difusión en agar. Mostrando en este estudio que la *Artemisia Annua L* tiene la habilidad de inhibir *Haemophilus influenza ATCC 49766*, *Streptococcus pneumoniae ATCC 49619*, *Micrococcus luteus ATCC 4698* and *fungus Candida krusei ATCC 6258* [12].

### 1.2.3. Agentes Antivirales

A su vez, los aceites esenciales también pueden servir como antivirales, siendo uno de los aceites más conocidos para este ámbito el aceite esencial de Eucalipto, debido a su uso tanto en el ámbito cosmético como en el farmacéutico.

En el estudio Elaissi A. et [18] se puso a prueba la capacidad antiviral de los aceites esenciales de 8 especies de eucalipto, obteniendo como conclusión que puede haber diferencias entre especies ya que, pese a que no hubo inhibición viral por parte de las siguientes especies (*E. sideroxylon*, *E. lehmannii*, *E. Leucoxylon* and *E. Odorata*), del resto sí que hubo (*E. bicostata*, *E. cinerea*, *E. maidenii*, *E. astringens*). Por lo tanto, en el estudio se demostró la habilidad del aceite esencial de eucalipto para inhibir infecciones virales.

Es en este tipo de aplicaciones en las que se centrará este trabajo, como se ha mencionado anteriormente, se intenta obtener un nuevo componente de lucha contra el SARS-Cov-2 o lo que es lo mismo, con la COVID-19.

### 1.3. MATERIAS PRIMAS

Como se ha comentado anteriormente, existen multitud de materias primas adecuadas para la obtención de aceites esenciales. Sin embargo, no todas poseen las características necesarias para la obtención de un aceite con efecto viricida contra el SARS-CoV-2.

Por otro lado, es muy importante escoger materias primas autóctonas para reducir el consumo y desperdicio de materias primas, agua y fuentes de energía. Esto es lo que se conoce como Economía Circular, encargada de minimizar el coste ambiental, tanto a la hora de producir como a lo largo del ciclo de vida del producto. En este sentido, Cantabria, la Comunidad Autónoma donde se lleva a cabo este estudio, dispone de una flora muy amplia, por lo que será necesario analizar las posibles especies candidatas así como sus aplicaciones demostradas.

Entre las principales materias primas analizadas se encuentran diversas especies forestales, especias y condimentos utilizados en alimentación, cítricos también utilizados como alimentación principalmente y otros como especies invasoras.

### 1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO FIN DE GRADO

El objetivo global de este trabajo es analizar el potencial de diversos procesos así como materias primas para la obtención de aceites esenciales que serán empleados como agentes antivirales contra el SARS-CoV-2.

Este objetivo se ha dividido en hitos parciales:

1. Búsqueda y tratamiento de los datos de las posibles materias primas para la obtención de aceites esenciales, teniendo en cuenta aquellas que pueden darse en la Comunidad de Cantabria.
2. Búsqueda y tratamiento de los datos de los principales procesos y variables que afectan a la obtención de aceites esenciales.



3. Propuesta de diseño del proceso a escala laboratorio y de las materias primas y variables para llevar a cabo en un futuro próximo.

## 2. DESARROLLO

### 2.1. Análisis de materias primas

Las materias primas con potencial para utilizarse en el tratamiento del SARS-CoV-2 en este estudio son diversas. Se ha realizado una extensa búsqueda bibliográfica para analizar las principales características de cada una de ellas. A continuación se muestran los resultados obtenidos. Una vez descrita cada una de ellas, como último apartado se determinará cuales son las más adecuadas para el trabajo experimental.

#### 2.1.1. *Eucalyptus* species

Familia: Mirtácea arbórea.

Descripción: La hoja es dimorfa. En la parte inferior de los pies jóvenes y rama: sentada y opuesta, casi abrazadora, acorazonado-aovada, de diez a quince centímetros de larga, por cuatro a ocho de ancha, blanda y herbácea, enterísima, con los nervios secundarios ramificados, anastomosados y al fin enlazados en línea flexuosa paralela y próxima al borde, con la cara superior verde, y la inferior blanco-pruinosa y numerosas glándulas en sus tejidos. En lo alto de las ramas peciolada y alterna, lanceolada o falciforme, inequilátera en la base, de quince a veinte centímetros de larga por tres a cuatro de ancha, coriácea, verde amarillenta con puntos pardos, en lo demás como en la anterior; todas de olor entre canforáceo y terebintáceo y sabor aromático, amargo y astringente [110].

Aplicaciones: Aparte de la medicina convencional, el aceite esencial de eucalipto se ha utilizado de forma satisfactoria como tratamiento de trastornos asociados a los sistemas respiratorios.

Los principales componentes del aceite esencial de eucalipto según el estudio Panikar S. et al. [66] se muestran en la tabla 1:

**Tabla 1. Componentes del aceite esencial de Eucaliptus [66]**

<b>Compuesto</b>	<b>Propiedades</b>	<b>Eucalyptus globulus (% composición del aceite esencial del estudio)</b>
Citronelol	Antinociceptivo, anti-inflamatorio, antiviral	-
Alfa-terpineol	Antiviral, antimicrobiano	0.53 %
o-Cymene	Anti-inflamatorio, anti-influenza virus	5.06%
d-Limoneno	Antiviral	4.49%
eucaliptol (1,8-cineol)	Anti-inflamatorio, antiviral, Antifúngico	52.47%
Alfa-pineno	Antiviral	17.00%
3-Carene	Sin aplicaciones demostradas	1.70%

El estudio del acoplamiento molecular con la enzima proteasa principal clave  $M^{pro}$  en el estudio mostró la capacidad de inhibición de los componentes respecto a dicha enzima. Clasificándolos en función de su energía de acoplamiento ( $\Delta G$ ): eucaliptol (1,8-cineol) > Alfa-pineno > Alfa-terpineo > 3-Carene > d-Limoneno > o-Cymene > Citronelol [66].

Por lo tanto, los compuestos volátiles contra el COVID-19 pueden funcionar como inhibidores de la replicación del virus y el proceso de la transcripción genética, por medio de inhibir  $M^{pro}$ , haciendo de estos compuestos agentes de importancia.

Hay varios objetivos terapéuticos identificados y conocidos en el SARS-CoV-2, entre los cuales se encuentra el  $M^{pro}$ , que tiene una longitud de alrededor 306 aa (aminoácidos), responsables de la duplicación y dispensando las proteínas fundamentales desde el polipéptido viral.

En un estudio realizado por Yadalam P.K. et al. [106] dirigido a prevenir el contagio del SARS-CoV-2 durante tratamientos dentales, se concluye que componentes de aceites esenciales como el cuminal o el pinocarveol, ambos componentes del aceite esencial del eucalipto son buenos inhibidores de la glucoproteína S1 del coronavirus mediante métodos in silico. Siendo recomendables para reducir la carga vírica en la cavidad orofaríngea y así reducir la posibilidad de contagio.

La capacidad de inhibición de  $M^{pro}$ , y por tanto de la replicación viral, por parte del eucaliptol (1,8-cineol) también se reitera en el trabajo de Sharma A.D. and Kaur I. [85] mostrando que los complejos eucaliptol /  $M^{pro}$  forman fuertes interacciones iónicas, interacciones de puentes de hidrógeno e interacciones hidrófobas.

Otro análisis de acoplamiento molecular, publicado por Sharma A.D. and Kaur I. [84], esta vez el componente jensenone proveniente del aceite esencial del eucalipto, con respecto también a la enzima proteasa principal ( $M^{pro}/3CL^{pro}$ ). Los resultados de este estudio indican que los complejos jensenone/ $M^{pro}$  forman interacciones hidrófobas, interacciones de puentes de hidrógeno y fuertes interacciones iónicas. Por lo tanto, el jensenone puede representar un potencial tratamiento contra el COVID-19 como un inhibidor de  $M^{pro}$ .

En el estudio de Gowrishankar S., et al. [28] se revisaron otros dos componentes de *Eucalyptus globulus*, el ácido elágico y el apigenin-o-7-glucuronide, y su efecto en las proteínas estructurales que son objetivo del SARS-CoV-2 (3CLpro, ACE-2, las glucoproteínas spike y RdRp.) En dicho estudio el apigenin-o-7-glucuronide demostró ser un inhibidor tanto de las proteasas como de las polimerasas, debido a su fuerte interacción y su alta afinidad de acoplamiento.

Por su parte, en el trabajo realizado por Yabrir B. et al. [105] se aplicó un acoplamiento molecular para encontrar tipos de interacciones y la afinidad de acoplamiento de diversos componentes con la principal proteasa del SARS-CoV-2 (pdbcode 6LU7). Siendo una de las mejores energías de interacción poseída por otro componente del eucalipto, el piperitol, pudiendo marcar un potencial inhibidor contra la principal proteasa del SARS-CoV-2.

Por último, se ha desmotrado que el aceite esencial de eucalipto tiene propiedades de desinfección y de inhibición del crecimiento de virus de diversos utensilios y aparatos de filtro [97].

### **2.1.2. *Melaleuca alternifolia* (árbol del té de hoja estrecha)**

Descripción: El árbol de té australiano, o simplemente árbol del té, es la especie *Melaleuca alternifolia* de la familia de las Mirtáceas. Se trata de un árbol que no supera los 6 m de altura, con hojas estrechas, dispuestas en forma alterna, flores blancas en ramillete, con estambres reunidos en la base en cinco grupos. Se trata de una planta originaria de Australia, donde se cultiva para la obtención de aceite esencial [110].

El aceite esencial del Árbol del Té (AAT) o *Melaleuca alternifoliae aetheroleum* conocido también como aceite de melaleuca, es un líquido incoloro o amarillo pálido que se obtiene de las hojas y ramas tiernas por destilación en corriente de vapor de agua. Una vez condensada, la fase clara del aceite de color amarillo pálido se separa de la destilación acuosa. El rendimiento de aceites es típicamente de 1 a 2% del peso húmedo de material vegetal [34].

Los principales componentes del aceite esencial del árbol del té según Graziano, T.S. et al. [29] se recogen en la tabla 2:

**Tabla 2. Composición del aceite esencial del árbol del té [29]**

Componentes	Melaleuca alternifolia (% composición)
Terpinen-4-ol	≥30%
Terpeno	Sobre 20%
α- Terpineno	Alrededor de 8%
p-cimeno	Alrededor de 8%
α-pineno	Alrededor de 3%
Terpineno	Alrededor de 3%
Eucaliptol (1,8-cineol)	≤15%

Sin embargo hay que denotar las marcadas diferencias individuales de composición entre las especies de Melaleuca. Por otro lado, el eucaliptol ya se trató en el apartado anterior, por lo tanto aquí no se reiterará.

Aplicaciones: El árbol del té australiano (*Melaleuca alternifolia*) es un árbol utilizado desde hace milenios por aborígenes australianos con finalidad medicinal. Actualmente se emplea su aceite esencial, que destaca por sus propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales y antiinflamatorias, entre otras.

El aceite esencial del árbol del té se ha mostrado que tiene propiedades de desinfección y de inhibición del crecimiento de virus de diversos utensilios y aparatos de filtro [97].

En términos de propiedades antimicrobianas el aceite esencial del árbol del té más prometedor es derivado de un quimiotipo con un contenido de 30% a 40% de terpinen-4-ol. Este aceite esencial ha mostrado propiedades antivirales como la supresión de multiplicación viral [102]

Se ha mostrado activo contra el virus del Herpes simple tipo 1. Siendo su IC<sub>50</sub> 2.0 µg/mL. Consiguiendo suprimir la multiplicación viral alrededor de 96 %. También ha mostrado una cierta acción positiva contra herpes *labialis* [102].

### **2.1.3. *Zingiber officinale* (jengibre)**

Descripción: El jengibre pertenece a la familia *Zingiberaceae*, familia que engloba a numerosas especies la mayoría tropicales. Es originario del Sudeste asiático, pero se cultiva en regiones cálidas en casi todo el mundo. Se encuentran cultivos en Asia (India, China, Malasia, ...), Australia, África; y en América Central y del Sur (Jamaica, Costa Rica, Perú, ...). En Jamaica y otras islas de las Antillas fue introducido por los españoles, exportándose ya en el siglo XVI desde allí en gran cantidad hacia Europa

Se trata de una especie perenne, herbácea, que puede alcanzar más de un metro de altura, con hojas lanceoladas, flores blanquecinas zigomorfas dispuestas en espiga y con un rizoma subterráneo, de unos 5-10 cm de longitud, entre 1,5 y 4 cm de anchura y 1-1,5 cm de grosor. El rizoma es carnoso, nudoso, crece horizontal en el suelo y se ramifica en un solo plano. Su superficie externa es de color pardo claro cuando está mondado y pardo oscuro si está sin raspar. Posee un olor aromático y un sabor picante, ardiente, característicos. Según la manera de preparar los rizomas, se distingue entre el denominado jengibre blanco con la superficie lisa, jengibre gris de superficie rugosa y jengibre conservado. [111]

Aplicaciones: El *zingiber officinale* (jengibre) se ha utilizado en varios países como medicina tradicional durante años. Los fitocompuestos del jengibre se han examinado para determinar si se unen a las proteínas del SARS-CoV-2 [75]. El fitocompuesto 6-

gingerol mostró la mayor afinidad de unión (-15,7591 kJ / mol) con la proteasa principal 5R7Y SARS-CoV-2, que es esencial para la replicación y propagación del SARS-CoV-2 [75]. Además, el 6-gingerol posee una excelente probabilidad de fármaco con cero violaciones y muy buenas propiedades farmacocinéticas, lo que indica su potencial para tratar COVID-19.

#### **2.1.4. *Drimia maritima*, la cebolla albarrana o cebolla almorrana**

Descripción: Planta bulbosa, en floración de hasta 150 cm. Bulbo de entre 5–12 cm de diámetro, de donde surgen las hojas en forma de roseta. Hojas de 3–10 cm de anchura, oblongo-elípticas u oblongas, planas, enteras, agudas, glabras de color verde brillante. La inflorescencia, que brota antes que las hojas, forma un racimo largo y denso. Las flores, que pueden llegar al medio centenar, son pediceladas, de 6–8 mm, hermafroditas, con 6 tépalos abiertos en estrella, cortamente soldados en la base, blancos, con un nervio medio purpúreo o verde y 6 estambres. Forma cápsulas de 2–3 cm que contienen numerosas semillas negras, aladas y brillantes.[112]

Aplicaciones: El activo relevante de la cebolla almorrana es la proscillaridina A. Se trata de un glucósido cardíaco, que se puede utilizar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y arritmia cardíaca [100]. Este activo también puede ser aislado de *Urginea maritima* L. Baker proveniente de la medicina tradicional china.

Los estudios han demostrado que la proscillaridina A puede ejercer efectos terapéuticos contra la insuficiencia cardíaca [14], la apoptosis en fibroblastos humanos [101] y el cáncer de pulmón de células no pequeñas [47].

Con respecto a sus posibles aplicaciones contra la COVID-19 Liu et al. [47] llevaron a cabo un estudio en profundidad de la proscillaridina A para identificar su efecto contra COVID-19. En este estudio la proscillaridina A proviene de la cebolla almorrana. Los autores revelaron que la proscillaridina A podría inhibir eficazmente la replicación de SARS-CoV-2 3CLpro en células Vero a una IC<sub>50</sub> de 2,04 µM (Liu et al., 2021). Además,

proscillaridina A exhibió una baja energía de unión (-80.06 Kcal / mol) e interacciones de pozo (seis interacciones) con SARS-CoV-2 Mpro.

### **2.1.5. *Allium sativum* (ajo)**

Descripción: Es una planta perenne con hojas planas y delgadas, de hasta 30 cm de longitud. Las raíces alcanzan fácilmente profundidades de 50 cm o más. El bulbo, de piel blanca, forma una cabeza dividida en gajos que comúnmente son llamados dientes. Cada cabeza puede contener de 6 a 12 dientes, cada uno de los cuales se encuentra envuelto en una delgada capa de color blanco o rojizo. Cada uno de los dientes puede dar origen a una nueva planta de ajo, ya que poseen en su base una yema terminal que es capaz de germinar incluso sin necesidad de plantarse previamente. Este brote comienza a aparecer después de los tres meses de cosechado, dependiendo de la variedad y condiciones de conservación. Las flores son blancas, y en algunas especies el tallo también produce pequeños bulbos o hijuelos [110].

Aplicaciones: Los bulbos agrandados del ajo, son una conocida medicina herbal china ampliamente utilizada durante siglos en China para tratar una variedad de dolencias que incluyen rigidez arterial, asma, resfriados comunes, lepra e influenza [77].

En el estudio de Thi Phuong Thuy B. et al. [94] se investigan las capacidades del aceite esencial de ajo contra el SARS-CoV-2. Mediante un análisis GC-MS del aceite esencial, se pueden observar 18 sustancias activas, incluyendo 17 compuestos organosulfurados, siendo estos compuestos los mostrados en la figura 1:



No.	Compound	Formula	Structure	Symbol	Percentage (%)
1	Diacetonalcohol	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>		<b>T13</b>	0.99
2	Allyl sulfide	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S		<b>T15</b>	0.97
3	Methyl allyl disulfide	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> S <sub>2</sub>		<b>T12</b>	1.14
4	1,2-Dithiole	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> S <sub>2</sub>		<b>T6</b>	5.21
5	Allyl disulfide	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>2</sub>		<b>T1</b>	28.44
6	Allyl (Z)-1-propenyl disulfide	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>2</sub>		<b>T7</b>	3.19
7	Allyl (E)-1-propenyl disulfide	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>2</sub>		<b>T3</b>	8.18
8	Allyl methyl trisulfide	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> S <sub>3</sub>		<b>T4</b>	6.74
9	3-Vinyl-1,2-dithiacyclohex-4-ene	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> S <sub>2</sub>		<b>T9</b>	2.93
10	2-Vinyl-4H-1,3-dithiine	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> S <sub>2</sub>		<b>T8</b>	3.11
11	Carvone	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O		<b>T10</b>	2.10
12	Allyl trisulfide	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>3</sub>		<b>T2</b>	22.81
13	Trisulfide, 2-propenyl propyl	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> S <sub>2</sub>		<b>T11</b>	1.33
14	Trisulfide, (1Z)-1-propenyl 2-propenyl	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>3</sub>		<b>T17</b>	0.64
15	Trisulfide, (1E)-1-propenyl 2-propenyl	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>3</sub>		<b>T14</b>	0.99
16	1-propenyl methyl disulfide	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> S <sub>2</sub>		<b>T16</b>	0.68
17	Diallyl tetrasulfide	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> S <sub>3</sub>		<b>T5</b>	6.51
18	Cyclic octaatomic sulfur	S <sub>8</sub>		<b>T18</b>	0.60

Figura 1. Compuestos identificados en el ajo [94]

Los resultados muestran que los 17 compuestos orgánicos de azufre, que representan el 99,4% del contenido del aceite esencial de ajo, tienen fuertes interacciones con los aminoácidos de la proteína ACE2 y la proteasa principal PDB6LU7 del SARS-CoV-2. La actividad anticoronavirus más fuerte se muestra en el disulfuro de alilo (allyldisulfide) y trisulfuro de alilo (allyltrisulfide), que representan el contenido más alto en el aceite esencial de ajo (51,3%).

Los compuestos del aceite esencial de ajo inhiben la proteína ACE2, lo que hace que el virus pierda el receptor del huésped y ataque la proteína PDB6LU7, la principal proteasa del SARS-CoV-2, al mismo tiempo. Esto evita la maduración proteica del virus y la propagación de la infección.

La energía de la puntuación de acoplamiento (DS) de los compuestos para la proteína ACE2 varía de  $-14.06$  a  $-7.89$  kcal · mol<sup>-1</sup>, y la energía DS de los compuestos para la proteína PDB6LU7 del SARS-CoV-2 varía de  $-15.32$  a  $-11.68$  kcal · Mol<sup>-1</sup>. El orden de los compuestos activos que inhiben la proteína ACE2 es el siguiente:

T5 = T11> T1 = T2> T4> T8> T9> T12> T13> T14> T15> T3> T7> T10> T16> T17> T6

Mientras tanto, el orden de los compuestos activos que resisten al SARS-CoV-2 es:

T2 = T1> T5> T4> T11> T15> T8> T16> T9> T12> T13> T3> T6> T7> T10> T14> T17

Las interacciones sinérgicas de 17 sustancias del aceite esencial de ajo exhibieron una buena inhibición sobre la proteína ACE2 (receptor del huésped del virus) y la proteína PDB6LU7 del virus.

El estrés oxidativo inducido por virus juega un papel fundamental en el ciclo de vida viral, así como en la patogénesis de las enfermedades virales. Se sabe que el factor de transcripción Nrf2 controla la expresión de varios genes implicados en acciones antivirales [56]. En el estudio realizado por McCord et al. [56] mostró que la potente activación de Nrf2 por el compuesto PB125 regulaba negativamente la expresión de ARNm de ACE2 y TMPRSS2 en células HepG2 derivadas de hígado humano. Se reconoce que ambas proteínas desempeñan un papel importante en la entrada de SARS-CoV-2 en las células huésped. Además, el tratamiento de células endoteliales primarias de la arteria pulmonar humana con PB125 reguló negativamente 36 genes que controlan la expresión de la mayoría de las citoquinas identificadas en la "tormenta de citoquinas" durante los casos graves de COVID-19. Los autores sugirieron que la activación de Nrf2 puede disminuir significativamente la intensidad de la tormenta de citoquinas en pacientes con COVID-19 [56].

Se ha demostrado que el sulfuro de dialilo, uno de los componentes activos del ajo, induce la activación de Nrf2 en las células pulmonares MRC-5. El Nrf2 activado después

de la translocación en los núcleos desencadenó vías de señalización de p38 / ERK y, por lo tanto, se sugiere para prevenir la lesión pulmonar inducida por estrés oxidativo [31][67]. Por lo tanto, sobre la base de estos estudios de acoplamiento in vitro, se propone que los aceites esenciales de ajo y sus constituyentes aislados, especialmente el sulfuro de dialilo, tienen potencial para prevenir la entrada de virus en las células hospedadoras, así como para activar las vías antioxidantes moleculares que disminuyen las secreciones de citoquinas proinflamatorias culpables.

#### **2.1.6. *Coriandrum sativum* (cilantro)**

Descripción: Especie anual, herbácea, con tallos erectos, lisos, cilíndricos, ramificados en la parte superior, que alcanza una altura variable entre 0,40 y 0,60 metros de altura en condiciones normales. Hojas inferiores pecioladas, pinadas, con segmentos ovales, cuneados, hojas superiores casi sentadas, bi o tripinnadas con segmentos agudos. Flores pequeñas, blancas o ligeramente rosadas, dispuestas en umbelas terminales. Fruto diaquenio, con diez costillas primarias longitudinales y ocho secundarias, constituidos por dos mericarpios color amarillo pardo. Una semilla por aquenio. Raíces delgadas y muy ramificadas. [110]

Aplicaciones: Sampangi-Ramaiah et al. [80] exploraron la unión in-silico de 27 fitocompuestos (presentes en especias y condimentos utilizados en la cocina india y otras cocinas) a la proteasa SARS-CoV-2 6LU7 (3CLpro) y la proteasa 6Y2E, las cuales son necesarias para la replicación viral. De los 27 compuestos, 15 mostraron afinidad de unión por encima de los valores umbral para ambas proteasas. Entre los compuestos clave con alta afinidad de unión a las proteasas 6LU7 y 6Y2E se encuentra elcoriandrin, componente del aceite esencial de *Coriandrum sativum*.

### **2.1.7. *Thymus vulgaris* L. (Tomillo)**

Descripción: El género *Thymus* pertenece a la familia de las labiadas, es de clima templado y originario de los países de la cuenca mediterránea occidental. Crece sobre suelos secos y soleados y resiste bien las heladas y sequías. Presenta una gran diversificación en subespecies y la Península Ibérica es una de las zonas más ricas en cuanto al número y de mayor endemidad.

Se trata de una planta aromática vivaz, leñosa, de 10-40 cm de altura y muy ramificada. Las hojas, de 3-8 mm, son lineares, oblongas, sentadas o brevemente pediceladas, opuestas, tomentosas, sin cilios, con el pecíolo o sus márgenes revueltos hacia abajo y blanquecinas por su envés. Las flores son axilares y están agrupadas en la extremidad de las ramas, formando una especie de capítulo terminal, a veces con inflorescencia interrumpida. Las brácteas son verde-grisáceas, el cáliz, algo giboso, con pelos duros, con tres dientes en el labio superior, cortos, casi iguales y dos en el inferior, muy agudos, más largos, con pelos en sus bordes y de color rojizo. La corola, un poco más larga que el cáliz, con el labio superior erguido y el inferior trilobulado y de color blanquecino o rosado. Los 4 estambres sobresalen de la corola y el fruto es un tetraquenio, lampiño, de color marrón.[114]

Aplicaciones: Uno de sus componentes principales es el carvacrol. El carvacrol generalmente se considera seguro para el consumo. Está incluido por el Consejo de Europa en la lista de aromas químicos que se pueden encontrar en bebidas alcohólicas, productos horneados, chicle, condimentos, lácteos congelados, pudín de gelatina, bebidas no alcohólicas y caramelos.

En el estudio de Silva et al. [89] mediante técnicas de acoplamiento molecular para detectar la eficacia anti-SARC-CoV-2 de eugenol, mentol y carvacrol, componentes principales de los AE, contra varias proteínas objetivo de SARC-CoV-2. Las puntuaciones de acoplamiento revelaron que estos compuestos tienen afinidades de unión hacia la proteína de pico SARC-CoV-2, la proteasa principal (Mpro), la ARN polimerasa dependiente de ARN y las proteínas ACE-2 humanas, respectivamente.

Otro estudio in silico de Kumar A. et al. [44] , evaluó el potencial de unión del carvacrol contra la proteasa principal SARS-CoV-2 (Mpro) y mostró que tiene el potencial de inhibir Mpro y, por lo tanto, puede detener la replicación viral.

Además, en el estudio de Kulkarni et al. [43] se descubrió que varios fenoles monoterpénoides, incluido el carvacrol y el timol (componente también del tomillo), tienen el potencial de inhibir la unión de la glicoproteína spike (S) viral a la célula huésped. Se han acoplado al dominio de unión al receptor S1 de la proteína spike, que es el objetivo clave de los fármacos antivirales novedosos, para determinar sus efectos inhibidores en función de sus afinidades de acoplamiento. Encontrando de esta manera que se trata de agentes antivirales eficaces que tienen el potencial de inhibir la proteína viral spike.

Sampangi-Ramaiah et al. [80] exploró la unión in-silico de 27 fitocompuestos (presentes en especias y condimentos utilizados en la cocina india y otras cocinas) a la proteasa SARS-CoV-2 6LU7 (3CLpro) y la proteasa 6Y2E, las cuales son necesarias para la replicación viral. De los 27 compuestos, 15 mostraron afinidad de unión por encima de los valores umbral para ambas proteasas. Entre los compuestos clave con alta afinidad de unión a las proteasas 6LU7 y 6Y2E se encuentra el ácido ursólico, componente del aceite esencial del *Thymus vulgaris*.

Se realizó un estudio real de la mano de Sardari S. et al. [81] en pacientes con COVID19. Entre ellos, 43 sujetos fueron asignados aleatoriamente al grupo de control (que no recibió medicación) y 40 recibieron aceite esencial de tomillo y entraron en el grupo de intervención (los medicamentos de medicina convencional fueron similares en ambos grupos). Según los resultados, la tasa de mejora en el grupo que recibió tomillo fue significativamente mayor que la del grupo de control. En cuanto a los síntomas de la fiebre, solo un sujeto tuvo fiebre después de consumir tomillo. Los resultados de este estudio mostraron que el tomillo tuvo un efecto positivo en síntomas como fiebre, tos, disnea, mareos, dolores musculares, anorexia, debilidad y letargo y fatiga, y redujo significativamente la gravedad de los síntomas. También

aumentó significativamente el recuento de linfocitos, disminuyó el recuento de neutrófilos, nitrógeno ureico en sangre y aumentó el calcio.

### **2.1.8. Nuez moscada**

Descripción: La nuez moscada es el fruto de una planta de hoja perenne la cual es conocida científicamente con el nombre de *Myristica*, árbol de la nuez moscada o simplemente mirística . Proveniente de indonesia, aunque actualmente se cultiva en diversos países.

A partir de las pepitas de este fruto tropical se elabora la conocida espeica especia de la nuez moscada.[126]

Aplicaciones: Posee dos componentes que pueden tener potencial anti COVID-19:

ELL-4-terpineol: en el estudio de Kulkarni et al. [43] se descubrió que varios fenoles monoterpenoides, entre ellos el L-4-terpineol, tienen el potencial de inhibir la unión de la glicoproteína spike (S) viral a la célula huésped. Se han acoplado al dominio de unión al receptor S1 de la proteína spike, que es el objetivo clave de los fármacos antivirales novedosos, para determinar sus efectos inhibidores en función de sus afinidades acoplamiento. Encontrando de esta manera que se trata de agentes antivirales eficaces que tienen el potencial de inhibir la proteína viral spike.

En el estudio de Silva et al. [89] mediante técnicas de acoplamiento molecular para detectar la eficacia anti-SARC-CoV-2 del eugenol (componente del aceite esencial de la nuez moscada), mentol y carvacrol, componentes principales de los AE, contra varias proteínas objetivo de SARC-CoV-2. Las puntuaciones de acoplamiento revelaron que estos compuestos tienen afinidades de unión hacia la proteína de pico SARC-CoV-2, la proteasa principal (Mpro), la ARN polimerasa dependiente de ARN y las proteínas ACE-2 humanas, respectivamente.

### **2.1.9. *Pelargonium graveolens* (geranio de olor)**

Descripción: A menudo llamado geranio, ya que cae dentro de la familia de plantas Geraniaceae, y fue categorizado anteriormente con el mismo género. El P. común 'Graveolens' o P. 'Rosat' tiene gran importancia en la industria del perfume. Se cultiva a gran escala y su follaje se destila por su olor. [110]

Aplicaciones: Estudios como el de Letko M. et al. [57] señalaron que el tratamiento con el inhibidor de la serina 2 de la proteasa transmembrana (TMPRSS2) bloqueaba significativamente la entrada de células del SARS-CoV; por lo tanto, los bloqueadores ACE2 o TMPRSS2 pueden ser objetivos potenciales para la intervención antiviral. Otro estudio informó que el dominio de unión al receptor COVID-19 era capaz de ingresar a las células que expresan ACE2 humano, mientras que otros receptores son ineficaces, lo que confirma que el ACE2 humano es el receptor principal para COVID-19

En Senthil Kumar K.J. et al. [83] se examinó el efecto de determinados aceites esenciales sobre la actividad de ACE2 en las células HT-29. Todos los aceites esenciales tratados mostraron una inhibición significativa de la actividad de la ECA2. Entre ellos, los aceites esenciales de geranio redujeron fuertemente los niveles de ECA2 humana en las células HT-29 de 17.68 ng / mL (control) a 1.43 ng / mL. Además, encontramos que los aceites esenciales de geranio reducían de manera dependiente de la dosis la actividad de ACE2 en las células HT-29. Además, se examinaron los niveles de expresión de proteínas de ACE2 mediante inmunotransferencia. Al igual que en el ensayo ELISA ACE2, el nivel de proteína ACE2 se redujo significativamente con los aceites esenciales de geranio. Un análisis adicional de qPCR también confirmó que los aceites esenciales de geranio regulaban significativamente a la baja los niveles de ARNm de ACE2 y TMPRSS2 en las células HT-29.

Además, en Kulkarni et al. [43] se descubrió que varios fenoles monoterpenoides, incluido el geraniol (componente también del geranio), tienen el potencial de inhibir la unión de la glicoproteína spike (S) viral a la célula huésped. Se han acoplado al dominio de unión al receptor S1 de la proteína spike, que es el objetivo clave de los fármacos

antivirales novedosos, para determinar sus efectos inhibidores en función de sus afinidades acoplamiento. Encontrando de esta manera que se trata de agentes antivirales eficaces que tienen el potencial de inhibir la proteína viral spike.

### **2.1.10. Limón**

Descripción: Fruto del limonero, de forma ovoide, con unos diez centímetros en el eje mayor y unos seis en el menor, pezón saliente en la base, corteza lisa, arrugada o surcada según las variedades, y frecuentemente de color amarillo, pulpa amarillenta dividida en gajos, comestible, jugosa y de sabor ácido. [115]

Aplicaciones: Los componentes más relevantes para su posible uso contra el COVID-19 son :

Quercetina: La quercetina es un flavonoide abundante en varias plantas y productos alimenticios con multitud de propiedades medicinales y farmacológicas [55]. Tanto la quercetina como la quercetina 3- $\beta$ -galactósido poseen la capacidad de inhibir la actividad de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV in vitro [13].

Geraniol: Los fitoquímicos presentes en los aceites esenciales son candidatos prometedores que se sabe que poseen una amplia gama de actividades terapéuticas. En el estudio de Kulkarni S.A. et al. [43], los componentes principales de varios aceites esenciales que son conocidos por sus propiedades antimicrobianas se han acoplado al dominio de unión al receptor S1 de la glicoproteína pico (S), que es el objetivo clave de los medicamentos antivirales novedosos, para determinar sus efectos inhibidores basados en sus afinidades vinculantes. Se ha encontrado que el geraniol, entre otros compuestos extraídos de diversas plantas, es un agente antiviral eficaz que tiene el potencial de inhibir la proteína spike viral.

Un estudio informó que el dominio de unión al receptor COVID-19 era capaz de ingresar a las células que expresan ACE2 humano, mientras que otros receptores son ineficaces, lo que confirma que el ACE2 humano es el receptor principal para COVID-19 [57].



Y en Senthil Kumar K.J.<sup>a</sup>, et al. [83] los aceites esenciales de limón redujeron fuertemente los niveles de ECA2 humana en las células HT-29 de 17.68 ng / mL (control) a 4.34 ng / mL. Además, encontramos que los aceites esenciales de limón reducían de manera dependiente de la dosis la actividad de ACE2 en las células HT-29. Además, para confirmar este efecto, se examinaron los niveles de expresión de proteínas de ACE2 mediante inmunotransferencia. Al igual que en el ensayo ELISA ACE2, el nivel de proteína ACE2 se redujo significativamente con los aceites esenciales de limón. Un análisis adicional de qPCR también confirmó que los aceites esenciales de limón regulaban significativamente a la baja los niveles de ARNm de ACE2 y TMPRSS2 en las células HT-29.

Las actividades antivirales del limoneno se han mostrado entre otros virus, contra HSV-1, influenza, fiebre amarilla y virus del dengue haciéndolo atractivo en tal campo y sugieren la oportunidad de realizar más estudios in vitro o in vivo para probar su actividad antiviral [62].

Limoneno:

COVID-19 tiene un impacto significativo en la salud mental y puede afectar negativamente la función inmunológica en los trabajadores de la salud, así como en los sobrevivientes posteriores a la recuperación [76]. Se cree que los problemas psicosociales como el estrés, la ansiedad y la depresión aumentan la susceptibilidad a infecciones virales de las vías respiratorias superiores [70]. La angustia psicológica está relacionada con respuestas inmunoinflamatorias y sugiere que la psiconeuroinmunidad puede ser importante en las infecciones por COVID-19. Muchos de los aceites esenciales son conocidos por aliviar el estrés, tratar la depresión y ayudar con el insomnio. Posteriormente, se ha demostrado que el limoneno y sus metabolitos son útiles para aliviar la depresión, la ansiedad y las propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antioxidantes que median el estrés [69].

El limoneno también demostró controlar la hiperlocomoción al regular los niveles de dopamina y serotonina en Jaesuk Yun [36], por lo que el limonenopodría ser un agente importante para modular favorablemente la psiconeuroinmunidad en pacientes con COVID-19.

Los pacientes con COVID-19 suelen presentar dificultad respiratoria aguda, que provoca lesiones pulmonares agudas caracterizadas, en particular, por niveles elevados de IL-6, que se correlacionan con la gravedad de la patología, el pronóstico y la mortalidad de la enfermedad [32][20]. La lesión pulmonar aguda se refiere a una forma característica de enfermedad pulmonar parenquimatosa, caracterizada por infiltrados pulmonares bilaterales, vasculitis alveolo-capilar con infiltración de neutrófilos y liberación de citocinas proinflamatorias en COVID-19. También se ha demostrado en Goldman J. L. et al. [38] que los niveles elevados de IL-6 contribuyen a la lesión pulmonar aguda en modelos murinos similares a los observados en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo y aquellos con COVID-19, donde la inhibición de IL-6 parece mitigar la lesión pulmonar aguda.

El limoneno actúa como ligando y agonista de los receptores de adenosina A (2A). Se ha demostrado que el receptor de adenosina A (2A) ejerce efectos antiinflamatorios en un modelo murino de lesión pulmonar aguda [4].

En las manifestaciones extrapulmonares de las infecciones por SARS-CoV-2, la lesión cardíaca también ocurre en pacientes con enfermedad crítica. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares, como cardiopatía isquémica e hipertensión, tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte.

Se ha demostrado en Araújo do Nascimento G. et al. [26] que el limoneno inhibe la aterogénesis al inhibir las moléculas de adhesión endotelial, induce un efecto antiarrítmico y mejora la lesión miocárdica aguda al restaurar la hemodinámica, la función cardíaca, suprimir el estrés oxidativo, la muerte celular de los cardiomiocitos y la inflamación. Inhibiendo la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) / NF- $\kappa$ B y el aumento de la actividad nerviosa parasimpática [63][26][107]. En pacientes con COVID-19, uno de los problemas comunes es la lesión / disfunción hepática. Los efectos hepatoprotectores del limoneno también se han demostrado contra la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén; actúa inhibiendo el estrés oxidativo mitocondrial, la peroxidación de lípidos y mejorando los niveles de glutatión [50].

### **2.1.11. *Salvia rosmarinus* (romero)**

Descripción: Arbusto erecto y perenne de 50 cm a 2 m de altura, aromático y de tallo leñoso. Las hojas, de 2 cm de largo y 1-2 mm de ancho, son perennes. Son de color verde oscuro por su parte superior y blanquecinas y algo velludas por el envés. Las flores son pequeñas y se agrupan en racimos axilares o terminales que forman una especie de espiga que florece todo el año; son de color azul pálido-violeta. El fruto es un tetraquenio brillante de color pardo. Despide una intensa fragancia.[116]

Aplicaciones: Sampangi-Ramaiah et al. [81] exploró la unión in-silico de 27 fitocompuestos (presentes en especias y condimentos utilizados en la cocina india y otras cocinas) a la proteasa SARS-CoV-2 6LU7 (3CLpro) y la proteasa 6Y2E, las cuales son necesarias para la replicación viral. De los 27 compuestos, 15 mostraron afinidad de unión por encima de los valores umbral para ambas proteasas. Entre los compuestos clave con alta afinidad de unión a las proteasas 6LU7 y 6Y2E se encuentra el ácido rosmarínico, componente del aceite esencial del *Rosmarinus officinalis*.

Además, en el estudio Yadalam P.K. et al. [106] dirigido a prevenir el contagio del SARS-CoV-2 durante tratamientos dentales, se concluye que componentes de aceites esenciales como el caryophyllenecomponente del aceite esencial del romero es un buen inhibidor de la glucoproteína S1 del coronavirus mediante métodos in silico. Siendo recomendable para reducir la carga vírica en la cavidad orofaríngea y así reducir la posibilidad de contagio.

### **2.1.12. *Glycyrrhiza glabra* (regaliz)**

Descripción: El regaliz procede del sur de Europa y de Asia Menor, aunque se ha naturalizado por todos los países ribereños del Mediterráneo. Crece especialmente en terrenos arenosos, cercanos a alguna corriente de agua, y es raro encontrarla a más de 50 m de una zona húmeda. Se trata de una especie herbácea perenne, de la familia de las papilionáceas. Puede alcanzar hasta 1,5 m de altura y su raíz y rizoma, aunque están muy desarrollados, no suelen presentar ramificaciones. Presenta tallos erguidos con hojas alternas e imparipinnadas con aproximadamente 13 folíolos ovales (siempre un número impar). Las flores de color azul o púrpura crecen en inflorescencias en racimo, alargados y erguidos. Los frutos en vaina contienen de una a cuatro semillas, pequeñas y arriñonadas.

La raíz de esta planta es cilíndrica, succulenta, flexible, de rápido crecimiento y sabor dulce. Su corteza es de color marrón grisáceo y está estriada longitudinalmente. Internamente, la raíz es de color amarillo. La fractura es granulosa y fibrosa. [117]

Aplicaciones: La glicirricina, un compuesto bioactivo del regaliz chino (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) y lalicorina aislada de *Lycoris radiata* L. mostraron una fuerte actividad anti-SARS-CoV [46].

También en YABRIR, B. et al. [105] se estudió el potencial antiSARS-CoV-2 del *Glycyrrhiza glabra*.

Se realizó un acoplamiento molecular para encontrar tipos de interacciones y la afinidad de unión de las moléculas estudiadas en la enzima estudiada. Se han evaluado 187 compuestos naturales diferentes por su afinidad contra la proteasa principal del SARS-CoV-2 (código pdb 6LU7).

Las mejores energías de interacción con la proteasa principal del SARS-CoV-2 se observan entre otros para la warfarina y el retinol (ambos compuestos del *Glycyrrhiza glabra*) por lo tanto, estos compuestos podrían tener más potencial inhibidor contra la proteasa principal del SARS-CoV-2 que los otros compuestos estudiados.

### **2.1.13. *Sambucus nigra* (sauco común o sauco negro)**

Descripción: El *sambucus nigra* es un arbusto o pequeño arbolillo de grandes hojas caducas compuestas por entre 5 y 7 folíolos ovalados, siempre formando un número impar. Presentan un color verde oscuro, margen dentado, tacto peloso por el envés y la terminación de sus hojas es en punta alargada.

El *sambucus nigra* es una variedad de arbusto que se utiliza como planta medicinal y que contiene grandes beneficios para la salud. Actúa como diurético, activa el tránsito intestinal, favorece el sistema inmunológico. Actúa contra la secreción mucosa y es realmente eficaz contra los virus del resfriado y la gripe.

Aunque está compuesto por flores, hojas, corteza y frutos, las únicas partes que se usan de modo medicinal son las flores y los frutos.

Las bayas son los frutos del *sambucusnigra*, su recogida se produce al final del verano, y son de aspecto negro y brillante. Desde la antigüedad han sido utilizadas como remedio natural por las propiedades medicinales que contiene. Pero ojo, se recomienda consumirlas cuando ya han alcanzado el proceso de maduración, incluso para más seguridad, se recomienda cocinarlos antes de comerlos. El resto de sus partes, la corteza, las hojas, y las semillas contienen componentes tóxicos por lo que no son aptas para el consumo.

Tradicionalmente, las hojas y la corteza se utilizaban, pero por su toxicidad hoy en día no es recomendable. La corteza contiene una segunda capa llamada líber, que se recolecta en otoño y es secada al sol. [118]

Aplicaciones: En Tiralongo et al. [95] se estudió la actividad antimicrobiana del extracto de *Sambucus nigra* L. y se investigó el potencial inhibidor del extracto sobre la propagación del virus de la influenza A de tipo H5N1 y una cepa del virus de la influenza B utilizando ensayos de bromuro de 3- (4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5- difeniltetrazol (MTT) y de enfoque. De esta manera se demostró que un extracto líquido de saúco muestra un efecto inhibidor sobre la propagación de virus de

influenza, además de actividad antibacteriana con cepas gram positivas de *Streptococcus pyogenes* y el grupo C y G de estreptococos, entre otros .

Con respecto al SARS-CoV-2, en el estudio Fallah, M.S. et al. [21] , los resultados de acoplamiento de Cyanidin-3-rutinoside (compuesto del aceite esencial de *Sambucus nigra*) muestran que este compuesto con una puntuación de acoplamiento - 7,46 Kcal / mol interactúa con el bolsillo de unión 6M0J a través de enlaces de hidrógeno, así como interacciones  $\pi$ - $\pi$  y  $\pi$  -cation. Los residuos de aminoácidos Ser459, Glu465, Glu471 y Ser469 establecen un enlace de hidrógeno con este compuesto, y los residuos de aminoácidos Arg 454, así como Arg 457, establecen interacciones p-p y p-catión. Denotando en este acoplamiento perteneciente al aceite esencial de *Sambucus nigra* una buena afinidad de unión contra el bolsillo RBD del pico del SARS-CoV-2.

#### **2.1.14. *Cannabis sativa*, cáñamo o marihuana**

Descripción: *Cannabis sativa*, cáñamo o marihuana, es una especie herbácea de la familia Cannabaceae. Es una planta anual, dioica, originaria de las cordilleras del Himalaya, Asia.

Los humanos han cultivado desde tiempos prehistóricos esta planta por sus numerosos usos: como fuente de fibra textil, para extraer el aceite de sus semillas, como planta medicinal —hay registros escritos sobre este uso que datan de alrededor 2737 a. C., y como psicotrópico.

Su fibra tiene usos variados, incluyendo la manufactura de vestimenta, cuerdas, textiles industriales y para obtener pasta de papel. El aceite de sus semillas (los cáñamones) que no contiene cannabinoides se puede usar como combustible y alimento. Las semillas enteras, o los restos que quedan tras la extracción del aceite se usan como alimento para mascotas y para el ganado.

Muchas de las variedades del cannabis tienen propiedades psicoactivas. Se suele llamar "cáñamo" a las variedades con bajo contenido en THC, usadas para extraer sus

fibras. "Marihuana" es un término empleado para denominar a las variedades que contienen THC, y a sus cogollos, que son las inflorescencias no fecundadas de los pies femeninos, en cuyos pelos glandulares se sintetizan y acumulan cannabinoides en mayor proporción que en el resto de la planta.

Aplicaciones: En un estudio Yadalam P.K. et al. [106] dirigido a prevenir el contagio del SARS-CoV-2 durante tratamientos dentales, se concluye que componentes de aceites esenciales como el caryophyllene, componente del aceite esencial de cáñamo *Cannabis sativa*, son buenos inhibidores de la glucoproteína S1 del coronavirus mediante métodos in silico. Siendo recomendables para reducir la carga vírica en la cavidad orofaríngea y así reducir la posibilidad de contagio.

En el estudio Silva et al. [89], se examinaron las potencias de 171 componentes de aceites esenciales contra diferentes proteínas SARS-CoV-2, incluidas las principales proteasas virales (Mpro), endoribonucleasa (SARS-CoV-2 Nsp15 / NendoU), ADP-ribosa-1-fosfatasa. (SARS-CoV-2 ADRP), ARN polimerasa dependiente de ARN (SARS-CoV-2 RdRp), proteínas spike (SARS-CoV-2 rS) y proteína de la enzima convertidora de angiotensina humana (hACE2) utilizando técnicas de acoplamiento molecular. Entre los 171 compuestos seleccionados, (E, E) - $\alpha$ -farneseno, (E, E) -farnesol y (E) -nerolidol mostraron una mejor unión con el SARS-CoV-2 Mpro, lo que indica que estos componentes de aceites esenciales cuando se administran solos y en una mezcla pueden inhibir la replicación viral.

(E, E) - $\alpha$ -farneseno, (E) - $\beta$ -farneseno, (E, E) -farnesol y (E) -nerolidol son isómeros del cannabis y mostraron las mejores puntuaciones de acoplamiento con Nsp15. La replicación del ARN es catalizada por la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) en los virus ARN y es un paso crucial para la replicación viral. Por lo tanto, lo convierte en un objetivo viable como antiviral [86].

Además, en Tallei et al. [93], se aplicó el análisis de acoplamiento molecular en diferentes fitoquímicos activos, incluidos los cannabinoides, para determinar las posiciones de unión de estos compuestos con la glicoproteína spike viral (proteína S)

.Los resultados indicaron que los cannabinoides junto con el galato de epigallocatequina, la hesperidina y la pectolinarina tienen sitios de unión notables, lo que podría ayudarlos a ser excelentes inhibidores de la proteína S al prevenir la unión viral con las células huésped.

### **2.1.15. *Nigella sativa***

Descripción: Planta anual con tallo erecto ramificado de 30—60 cm de altura, de color verde grisáceo. Los sépalos de las flores - mucho más grandes y coloreados que los pétalos - son de color azulado pálido. El fruto es una cápsula primero verde y, cuando madura, se torna color parduzco, con numerosas semillas de gris muy oscuro a negro. De la planta emana un olor aromático parecido al de la nuez moscada.[110]

#### Aplicaciones:

Al ser una panacea divina, la *Nigella sativa* ha atraído especial atención en la medicina tradicional, así como en la investigación medicinal moderna

Los componentes importantes de su aceite volátil son nigelona, timoquinona, timohidroquinona, ditimoquinona, timol, carvacrol,  $\alpha$  y  $\beta$ -pineno, D-limoneno, D-citronelol, p-cimeno, carvacrol, t-anetol, 4-terpineol y longifolene [3].

El conocimiento actual sobre *N. sativa* en la mediación de la protección contra las afecciones patológicas asociadas al SARS-CoV-2, incluida la disfunción inmunológica, la disfunción de la autofagia, el estrés oxidativo, la inflamación y las comorbilidades como diabetes, hiperglucemia, trastornos cardiovasculares, infección bacteriana e infección viral [33].

Un estudio basado en acoplamiento molecular identificó nigelidina y  $\alpha$ -hederina entre los compuestos de *N. sativa* como nuevos inhibidores del SARS-CoV-2 [79] . Incluso, se ha descubierto que la práctica tradicional que implica tomar la fórmula de semillas de comino negro y su vapor alivia los síntomas de la enfermedad.

La proteína spike de coronavirus puede utilizar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como un receptor para entrar en las células [42]. La  $\alpha$ -hederina proporciona



una mejor puntuación de energía en comparación con la cloroquina, hidroxiclороquina y favipiravir. Aún no se han revelado los potenciales preventivos del aceite de semilla de *N. sativa* contra COVID. El sistema de acoplamiento molecular descubrió que *N. sativa* puede inhibir COVID-19 a través de su compuesto principal nigelidina y  $\alpha$ -hederina [79].

En Ulasli M. et al. [60] , se descubrió su eficacia anti-COVID-19 al disminuir la replicación del SARS-CoV en cultivos celulares.

La timoquinona, el principal compuesto del aceite esencial de *Nigella sativa*, puede bloquear la entrada de SARSCoV-2 a través de ACE2 en los neumocitos [74].

Además, un estudio in silico reveló que compuestos notables como la timoquinona  $\alpha$ -hederina y nigelledine poseen una mayor afinidad por múltiples enzimas y proteínas del SARS-CoV-2. Las puntuaciones del complejo energético de esos compuestos son incluso más altas que las de la hidroxiclороquina, la cloroquina y el favipiravir, que han demostrado cierta eficacia anti-SARS-CoV-2 [90]. Además, debido a los perfiles farmacológicos superpuestos de la miel y *N. sativa*, se cree que esta combinación puede reducir la gravedad de la enfermedad y controlar la replicación viral.

El sistema de acoplamiento molecular también encontró que la nigelidina y la  $\alpha$ -hederina de *N. sativa* podrían ser compuestos inhibidores activos del SARS-CoV-2 porque exhiben la mayor afinidad de unión con las dianas moleculares del SARS-CoV-2 6LU7 y 2GTB, que son proteasa y peptidasa. respectivamente. También podrían inducir una respuesta celular antiviral al aumentar el número de células CD4 [60].

### **2.1.16. *Laurus nobilis* (laurel)**

Descripción: Arbolillo de hasta 10 m de altura. Hojas alternas, simples, anchamente lanceoladas o elípticas, coriáceas, de margen algo ondulado. Presentan glándulas cargadas de aceites aromáticos en el envés.

Especie dioica. Flores amarillentas, las masculinas con 12 estambres; las femeninas con un ovario súpero en cuya base se aprecian varios estambres estériles.

El fruto es una baya ovalada, negruzca y brillante en la madurez. Alberga en su interior una sola semilla. [125]

En el estudio Loizzo M. R. et al. [49], se ha evaluado la actividad inhibidora de los aceites esenciales contra la replicación del SARS-CoV in vitro mediante la puntuación visual del efecto citopatogénico inducido por virus después de la infección. Aceite de *Laurus nobilis*, caracterizado por la presencia de beta-ocimeno, 1,8-cineol, alfa-pineno y beta-pineno como componentes principales. Se ha informado que el aceite posee una fuerte actividad antiviral contra el SARS-CoV-1 con un índice selectivo y valores de CI50 de 4,6 y 120 mg / ml, respectivamente. Siendo un aceite esencial con propiedades anti-coronavirus, aunque se necesita más estudios experimentales con relación directa a la nueva variante que es el SARS-CoV-2.

### **2.1.17. *Cinnamomum verum* o *Cinnamomum zeylanicum***

Descripción: El árbol de la canela, conocido como canelo, (*Cinnamomum zeylanicum* o *Cinnamomum verum*) Se aprovecha como especia su corteza interna, que se obtiene pelando y frotando las ramas.

Se trata de árboles perennes con hojas opuestas, coriáceas, ovaladas, con tres (raramente cinco) nervios prominentes. Cuando las hojas son jóvenes son de color rojizo adquiriendo color verde oscuro al madurar. Las flores son pequeñas, de color amarillo pálido. Los frutos son drupas ovoides con una semilla. El canelero de Ceilán es un árbol pequeño, de hasta 10 m, de hoja perenne, cuya corteza es gruesa y rugosa. Generalmente se presenta desprovista de súber, en forma de canutos enrollados

debido a la presencia en su parénquima cortical de un anillo de células pétreas que cuando la corteza se deseca origina un plegamiento hacia el interior de esta. También es frecuente su presentación en forma pulverizada.[119]

Aplicaciones: Los fitoquímicos presentes en los aceites esenciales son candidatos prometedores que se sabe que poseen una amplia gama de actividades terapéuticas. En el estudio Kulkarni S.A. et al. [43], los componentes principales de varios aceites esenciales que son conocidos por sus propiedades antimicrobianas se han acoplado al dominio de unión al receptor S1 de la glicoproteína pico (S), que es el objetivo clave de los medicamentos antivirales novedosos, para determinar sus efectos inhibidores basados en sus afinidades vinculantes. Se ha encontrado que el cinnamaldehyde y cinnamylacetate (ambos componentes de la corteza del canelo), entre otros compuestos extraídos de diversas plantas, son un agentes antivirales eficaces que tiene el potencial de inhibir la proteína spike viral.

## **2.2. Análisis bibliográfico del tipo de Materia Prima**

A partir de la recopilación de estudios se ha concluido que la principal variable es el rendimiento del proceso de obtención de aceite esencial. En este apartado se va a realizar una comparación de rendimientos en función de la materia prima.

De dicha recopilación se han obtenido los diversos datos de que permiten tal comparativa, que se ve reflejada en el gráfico siguiente. En él, mediante los resultados del rendimiento de procesos de hidrodestilación y arrastre al vapor se podrán observar la influencia de las propias materias primas en la eficiencia del proceso.

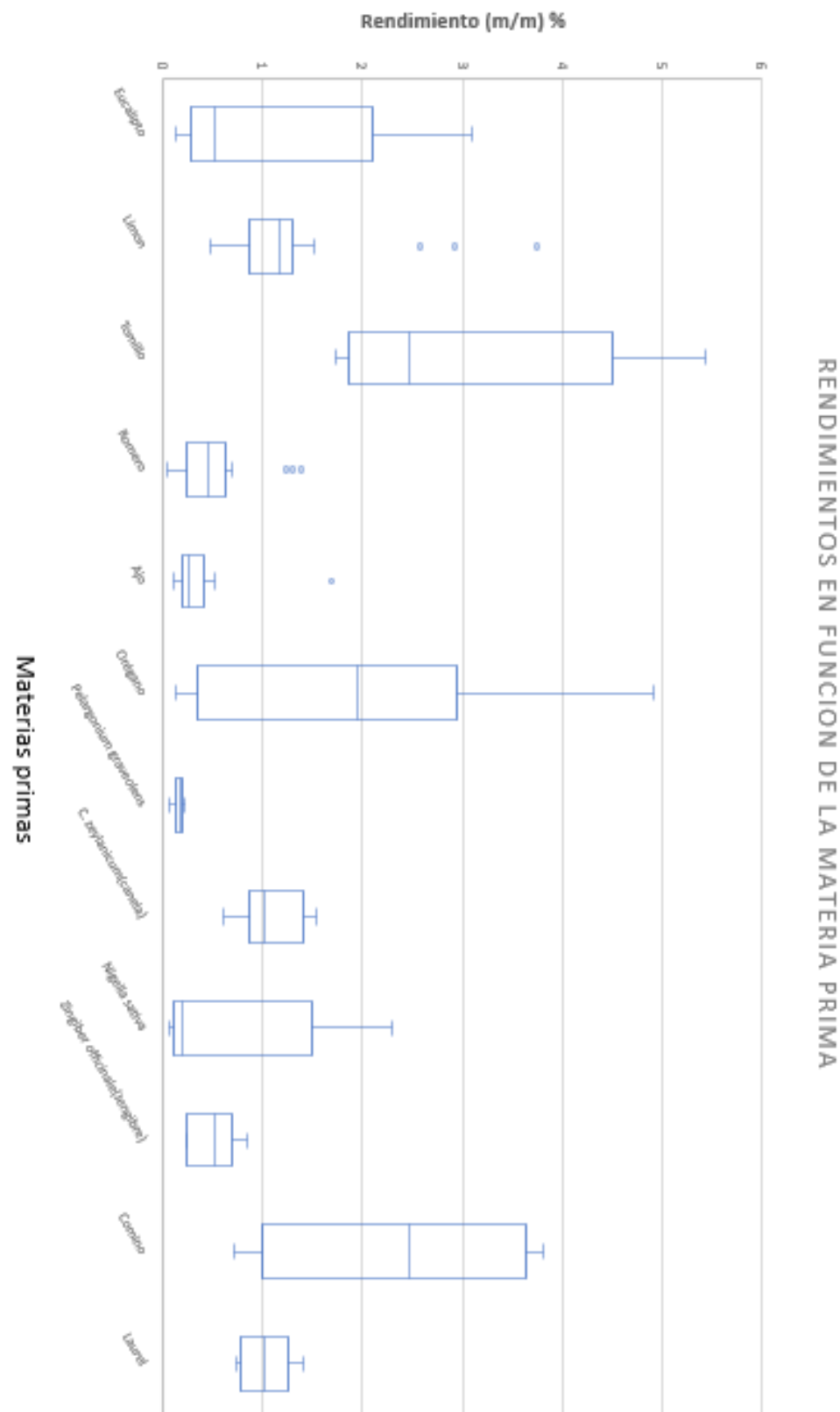


Figura 2. Rendimientos de obtención de aceites esenciales de diferentes materias

[1][2][5][6][8][9][15][16][17][19][22][24][25][27][30][37][39][40][41][45][51][53][58][59][61][64][72][78][82][87][88][92][94][96][98][99][103][104][108]

El gráfico realizado como hemos dicho con anterioridad a partir de una recopilación de diferentes estudios y artículos relacionados con la extracción de los aceites esenciales de parte de las materias primas que en este trabajo se han señalado como poseedoras de algún tipo de aplicación para luchar contra el SARS-Cov-2 o sus síntomas.

Para resaltar la distribución del rendimiento de extracción de cada aceite esencial se ha elegido una representación de los datos por medio de grafico de cajas o box-plot, y de tal forma ofrecer una mejor comprensión visual.

Debido a la diversidad de los trabajos, tanto por materias como por su origen, las unidades de medida del rendimiento eran también ligeramente diversas. En aras de la sencillez, una mejor comprensión y la posibilidad de comparar los rendimientos de forma visual, se han representado todos los rendimientos con la misma unidad. La cual es el porcentaje de peso de aceite esencial obtenido a partir del peso de la materia prima[(m/m)%] o simplemente [%]. La fórmula de este rendimiento es :

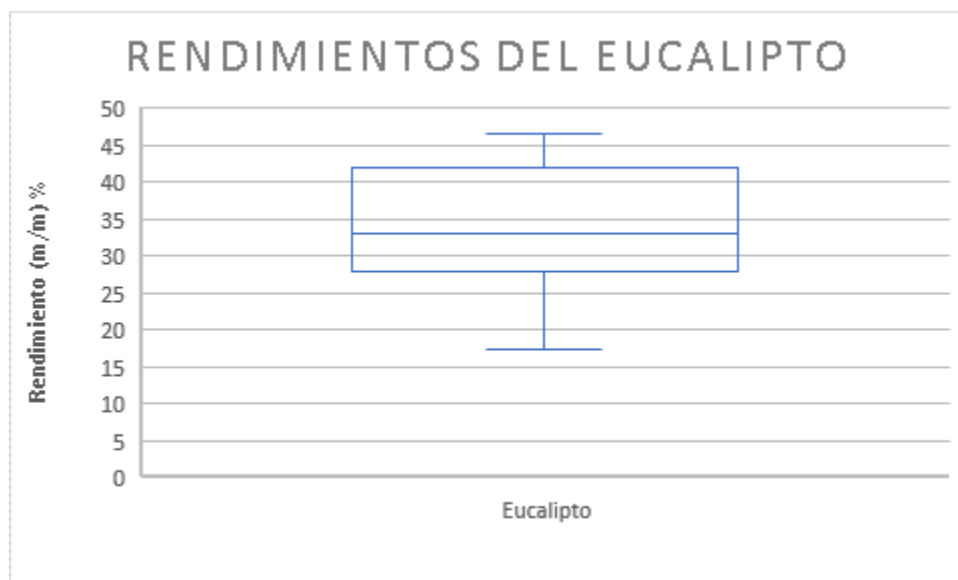
$$\text{Rendimiento} = \frac{\text{Peso del aceite esencial(g)}}{\text{Peso de la materia prima(g)}} * 100$$

Como se puede ver en la gráfica existen claras diferencias entre rendimientos en función de la materia prima utilizada en el proceso. Pero también dentro de la propia materia ya que dentro de un mismo proceso hay diversos aspectos que pueden generar estas diferencias. Estos son los parámetros de operación del proceso que serán analizados posteriormente. Los más importantes son:

- La temperatura
- Tiempo de operación
- La ratio de materia vegetal y el solvente, siendo el solvente agua en el caso de tanto la hidrodestilación como del arrastre de vapor.

Para el caso de eucalipto podemos observar que la caja, donde se encuentran 50% de los resultados recopilados, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,28 (m/m) % a 2,1 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,13(m/m) %. (en el bigote inferior) y 3,09(m/m) % (en el bigote superior).

En este material, no se ha adjuntado a la recopilación conjunta los datos referentes a Abdul-Majeed A. et al. [1] debido a su drástica diferencia con el resto de los datos que se han encontrado, por lo cual para poder observar claramente la relevancia de sus diferencias se procederá a mostrar la información de este estudio de forma independiente a las demás.



**Figura 3. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto [1]**

Como se puede observar la caja está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 28 (m/m) % a 42 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 17,5(m/m) %. (en el bigote inferior) y 46,5(m/m) % (en el bigote superior).

Por su parte, la extracción del aceite esencial de limón podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,877 (m/m) % a 1,3

(m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,48(m/m) % (en el bigote inferior) y 1,52(m/m) %. (en el bigote superior).

Además, hay que tener en cuenta los periféricos, que no encajan en dichos intervalos de extracción (siendo estas excepciones 2,57(m/m) %, 2,92(m/m) %, 3,74(m/m) %), recolectadas lo cual puede indicar la posibilidad de que los parámetros de operación que se den en los estudios de origen de esos datos sean más indicados para el proceso de extracción que el resto.

Para la extracción del aceite esencial de tomillo podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 1,87 (m/m) % a 4,5(m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 1,73(m/m) % (en el bigote inferior) y 5,4(m/m) % (en el bigote superior).

En la extracción del aceite esencial de romero podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,235 (m/m) % a 0,632 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,05 (m/m) % (en el bigote inferior) y 0,632 (m/m) % (en el bigote superior).

Además, hay que tener en cuenta los periféricos, que no encajan en dichos intervalos de extracción (siendo estas excepciones 1,24 (m/m) %, 1,31(m/m) %, 1,39(m/m) %), recolectadas lo cual puede indicar la posibilidad de que los parámetros de operación que se den en los estudios de origen de esos datos sean más indicados para el proceso de extracción que el resto.

Los datos de la extracción del aceite esencial de ajo forman una caja constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,195 (m/m) % a 0,4225 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,11 (m/m) % (en el bigote inferior) y 0,52 (m/m) % (en el bigote superior). Aparte tiene un periférico con un 1,7 (m/m) %.

En la extracción del aceite esencial de orégano podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,3609 (m/m) % a 2,955 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,128 (m/m) % (en el bigote inferior) y 4,9197 (m/m) % (en el bigote superior).

En la materia prima *Pelargonium graveolens* los resultados de la extracción del aceite esencial podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,125 (m/m) % a 0,205 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,07 (m/m) % (en el bigote inferior) y 0,218 (m/m) % (en el bigote superior).

De la extracción del aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,86 (m/m) % a 1,4 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,609 (m/m) % (en el bigote inferior) y 1,538 (m/m) % (en el bigote superior).

Podemos observar en la extracción del aceite esencial de *Nigella Sativa* que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,11 (m/m) % a 1,5 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,08 (m/m) % (en el bigote inferior) y 2,3 (m/m) % (en el bigote superior).

Como en el caso del eucalipto en este material, no se ha adjuntado a la recopilación conjunta los datos referentes a Zelelew D. and Gebremariam A. [15] debido a su drástica diferencia con el resto de los datos que se han encontrado (ya que llega a un rendimiento óptimo del 40,4%), por lo cual para poder observar claramente la relevancia de sus diferencias se procederá a mostrar la información de este estudio de forma independiente a las demás.

En la extracción del aceite esencial del jengibre o *Zingiber officinale* podemos observar que la caja, está constituida por el intervalo de valores de rendimiento de 0,25 (m/m) % a 0,69 (m/m) %. El límite de los bigotes de la caja son 0,25 (m/m) % coincidiendo la parte inferior de la caja con el bigote inferior y 0,85 (m/m) % (en el bigote superior).



### 2.3. Análisis bibliográfico de las principales variables en la Materia Prima

A partir de la recopilación de estudios se ha concluido que las variables más importantes en la materia prima son:

- Tamaño de partícula
- Estado de madurez la materia prima
- Humedad

#### 2.3.1. Eucalipto

A continuación, se ha realizado la siguiente gráfica que tiene como objeto analizar el efecto del tamaño de la muestra de la materia prima:

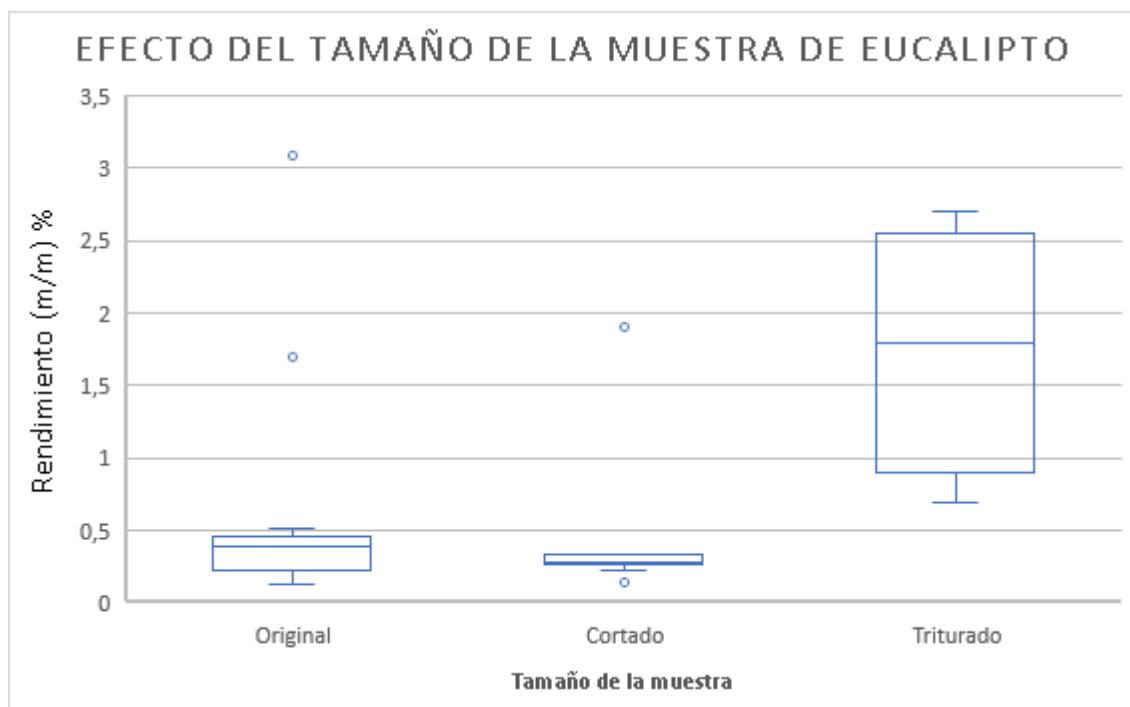


Figura 4. Rendimiento de obtención de aceite esencial de eucalipto en función de su tamaño  
[88][108][99][92][25]

Como se puede observar en la gráfica, hay una relación aparente entre el tamaño de la muestra y el rendimiento desempeñado por el proceso. Siendo las muestras trituradas

las que más rendimiento tienden a poseer mientras que en las partículas más grandes se extrae una cantidad menor aceite en comparación.

El motivo de este motivo reside en que cuanto menor es el tamaño, mayor es el área interfacial entre el sólido y el líquido y, por lo tanto, mayor es la tasa de transferencia de material. A su vez, también es menor la distancia en el soluto debe difundirse dentro del sólido haciendo que se transfiera al soluto más fácilmente el aceite desde el interior de las partículas a la solución que rodea a la partícula de materia prima.

En Abdul-Majeed A. et al. [1] este efecto se puede observar de forma incluso más clara al tratarse de un caso experimental en el que la única diferencia entre sus parámetros es el tamaño de las muestras de materia prima.

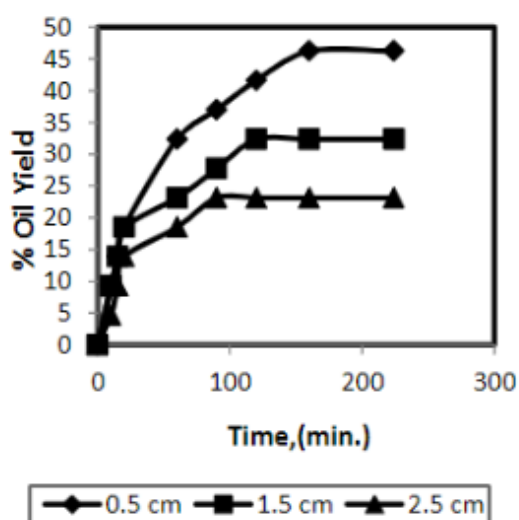


Figura 5. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función del tiempo [1]

Los parámetros de esta gráfica, que fueron aplicados hasta alcanzar el equilibrio, son los siguientes:

- El efecto del tamaño de partícula se examinó en tres tamaños diferentes :
  - 0,5 cm
  - 1,5 cm
  - 2,5 cm
- Relación disolvente a sólido 5: 1 (ml / g)

- Velocidad de agitación de 900 rpm y
- Temperatura de 100 ° C.

### 2.3.2. Limón

En este estudio Kodama S. et al. [82], se examinaron los efectos del tamaño de la muestra de cáscara de limón sobre el rendimiento. Los rendimientos para varios tamaños de muestra se muestran en la figura siguiente. Ambos los experimentos se realizaron con los mismos parámetros de operación:

- Tiempo de extracción de 15 min,
- Un caudal de vapor de  $5 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$

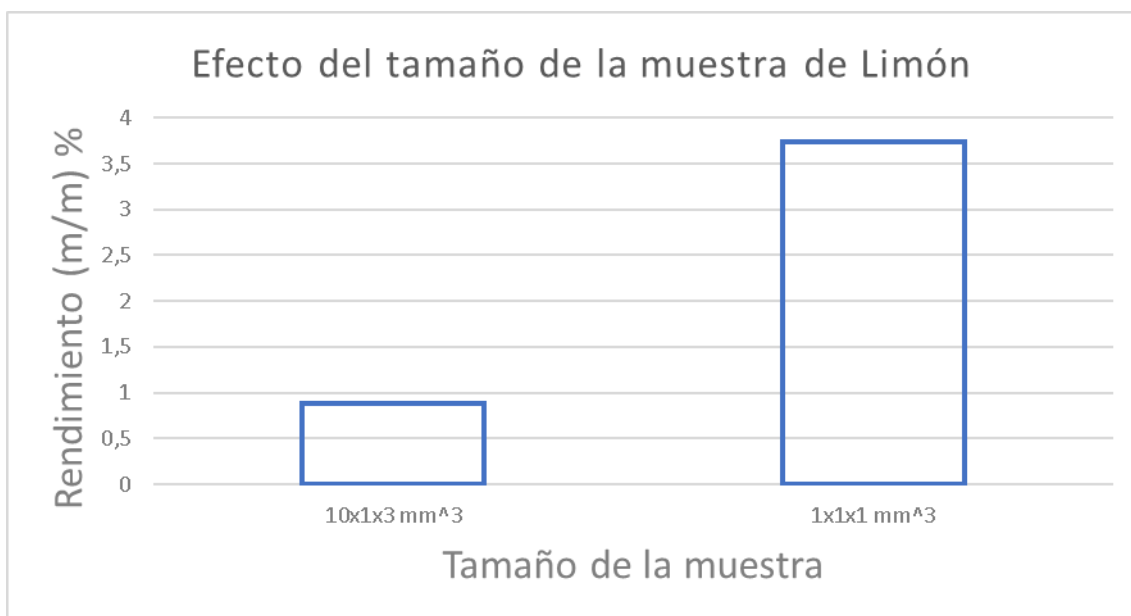


Figura 6. Rendimiento de obtención de aceite esencial del limón en función del tamaño [82]

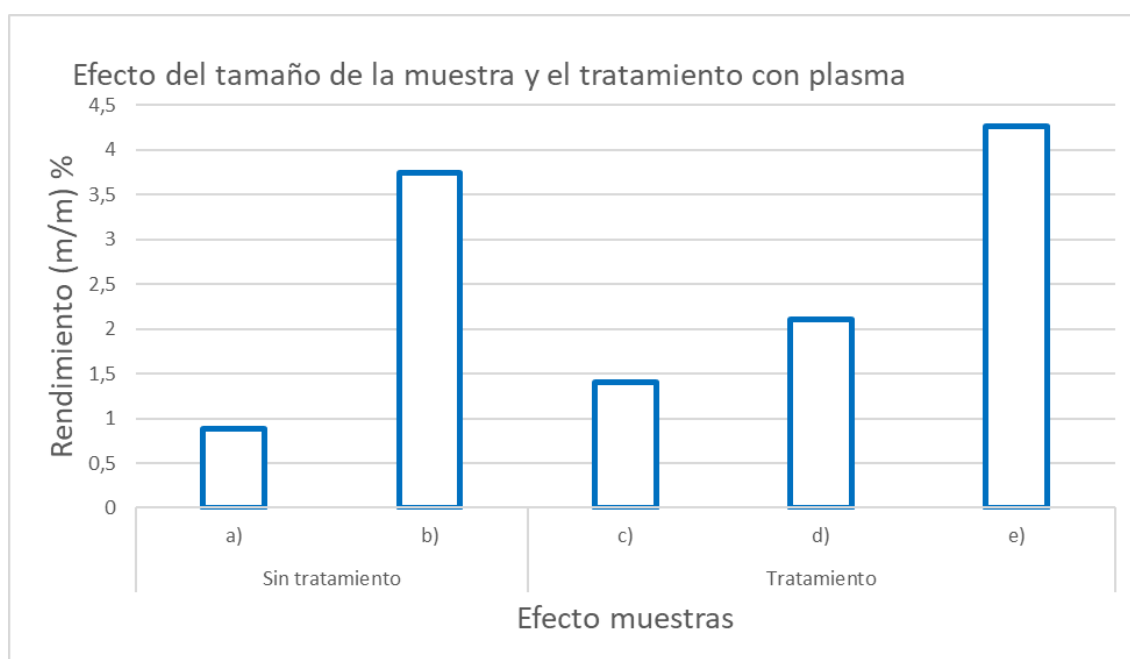
Por su parte, los tamaños de muestra de cáscara de limón fueron los siguientes:

- $10 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$
- $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$

Como se ha dicho anteriormente en el caso del eucalipto, el tamaño de la muestra afecta el área de contacto entre la fase sólida (cáscaras) y la fase gaseosa (vapor de

agua), lo que genera diferencias en las velocidades de transporte térmico y de material. Factores que permiten que las partículas más pequeñas sean las que más rendimiento tienden a poseer mientras que en las partículas más grandes se extrae una cantidad menor aceite en comparación, tal como se puede observar en la gráfica anterior.

Además, también se analiza el efecto que causa un tratamiento de plasma DBD en la superficie del limón, mostrando los siguientes resultados:



**Figura 7. Rendimiento de obtención de aceite esencial del limón en función del tratamiento con plasma y el tamaño de la muestra [82]**

Siendo su leyenda:

- a) Sin tratamiento en 10x1x3 mm<sup>3</sup>
- b) Sin tratamiento en 1x1x1 mm<sup>3</sup>
- c) Tratamiento en 10x1x3 mm<sup>3</sup>
- d) Tratamiento en 1x1x1 mm<sup>3</sup>
- e) Tratamiento en 15x10x3 mm<sup>3</sup> y después cortado a 1x1x1 mm<sup>3</sup>

Como se muestra en la gráfica, la e) dio el mayor rendimiento de aceite esencial.

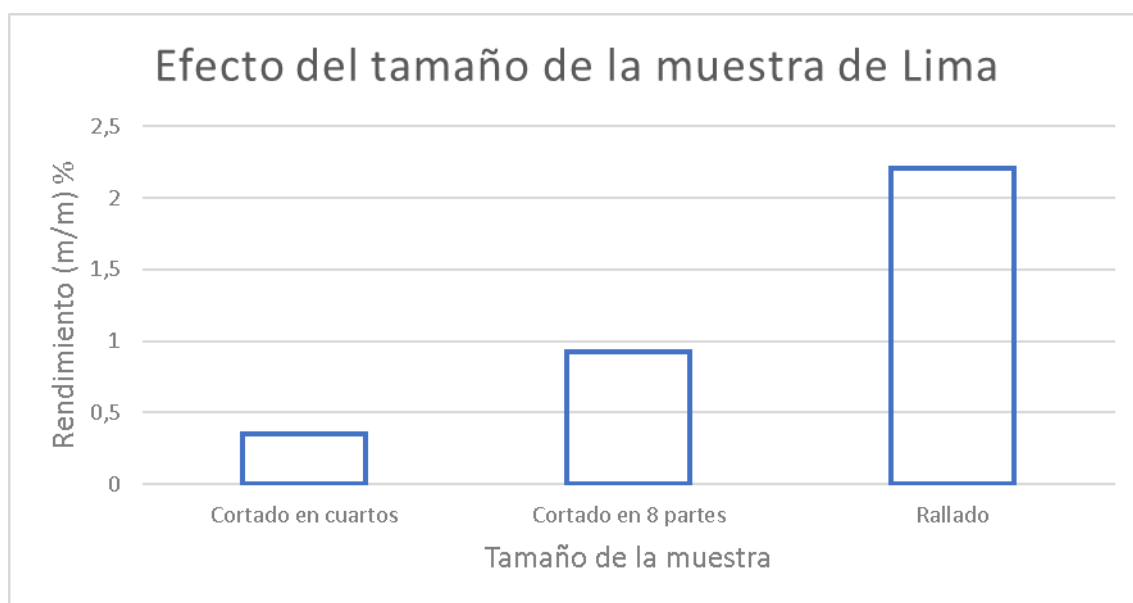
Las muestras con tratamiento de plasma cortadas de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  como (d) y (e) dieron cantidades más altas de aceite esencial que la muestra cortada de  $10 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$  (c) debido al aumento del área de superficie, lo que resulta en una mayor masa y calor y transferencia entre la muestra y el vapor. La diferencia entre los rendimientos de extracción para (b) y (e) no fue clara porque los rendimientos se acercaron al valor máximo de  $4(\text{m/m}) \%$  como se muestra en la figura. Los resultados también indicaron que el tratamiento con plasma antes de cortar las muestras fue más eficaz para la extracción en comparación con el tratamiento con plasma después de cortar las muestras. Este fue el resultado de la evaporación del aceite esencial durante el tratamiento con plasma.

Los efectos del tamaño de la muestra de cáscara de limón sobre la concentración de aceite esencial fueron las siguientes. El aceite esencial del corte de  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  y la muestra tratada con plasma (d) tenía concentraciones significativamente reducidas de limoneno,  $\gamma$ -terpineno y  $\beta$ -pineno. Se sugiere que la evaporación de limoneno,  $\gamma$ -terpineno y  $\beta$ -pineno se incrementó durante el tratamiento con plasma como resultado de la gran área de superficie de la muestra, lo que resultó en concentraciones más bajas en el aceite esencial extraído. Los compuestos con presiones de vapor más bajas que las de limoneno,  $\gamma$ -terpineno y  $\beta$ -pineno permanecieron en la cáscara, y estas concentraciones se volvieron más altas en el aceite esencial, lo que resultó en que las concentraciones del resto se volvieran más altas que en otras condiciones experimentales.

Las observaciones sobre el tamaño de las muestras se ven reforzadas en el trabajo THI TO QUYEN N. et al. [64]. Teniendo en cuenta las similitudes entre limón y la lima podemos tomar hasta cierto punto las características de una como referencia de la otra. En este caso, la lima fue dispuesta de tres formas diferentes:

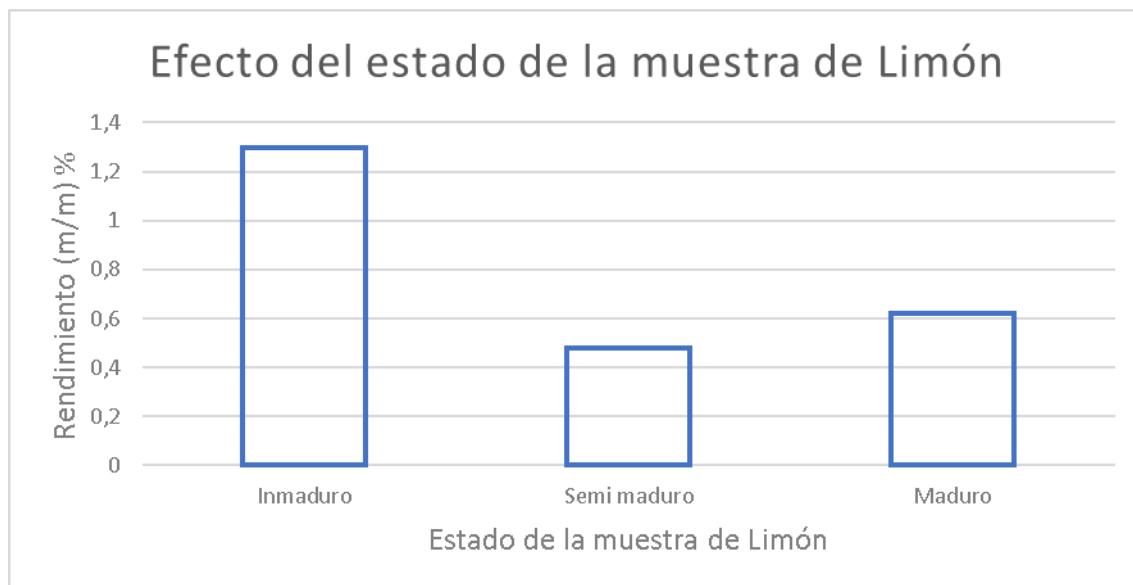
- Cortada en cuartos
- Cortada en ocho partes.
- Rallada

Como se puede analizar en la siguiente figura, otra vez el rendimiento se ve aumentado cuando el tamaño de las partículas se ve reducido. Sin embargo, al reducir en trozos pequeños la cáscara, se podría perder un aroma característico del aceite esencial, sugiriendo que la cáscara de limón grande podría preservar el sabor de los aceites aromáticos mejor que las cáscaras molidas.



**Figura 8. Rendimiento de obtención de aceite esencial de lima en función del tamaño [64]**

Otro factor propio de la materia prima aparte del tamaño de la muestra, puede ser el estado de la fruta según su maduración. En el estudio Bourgou S. et al. [9] se lleva a cabo el análisis de esta característica.



**Figura 9. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del limón en función de su estado [9]**

Como se puede observar en la gráfica, en el estado inmaduro del limón el rendimiento del proceso es considerablemente mayor que en el resto de los estados de maduración.

Aparte de la diferencia de rendimientos que se da lugar entre los estados de maduración, también cambia la composición de los aceites esenciales del limón.

Por una parte, la fruta inmadura presentó un quimiotipo de limoneno ya que constituyó el compuesto predominante con un porcentaje de 68,08%. Sin embargo, en la etapa semi-madura, el nivel de limoneno disminuyó a un 37,63% mientras que el nivel de  $\beta$ -pineno aumentó a un 31,49%. Por lo tanto, el quimiotipo del aceite esencial se convierte en "limoneno /  $\beta$ -pineno". En la etapa madura, se encontró que el componente más abundante volvía a ser el limoneno siendo este un 69,71% del aceite esencial.

### 2.3.3. *Pelargonium graveolens*

Una variable de la materia prima que también se debe tener en cuenta es el efecto del secado de la materia prima. En el estudio Abouelatta A. M. et al. [2] se analizaron cuatro períodos de intervalo entre la cosecha y la destilación:

- Fresco (directamente después de la cosecha)
- 12 h desde la recolección
- 24 h desde la recolección
- 48 h desde la recolección

Siendo destilados a partir de los mismos parámetros de operación:

- 1,5 h
- 120°C
- 1,5bar

Se obtuvieron rendimientos de 0.07(m/m) %, 0.1(m/m) %, 0.125(m/m) % y 0.16(m/m) % de *Pelargonium graveolens* en el estado fresco de la materia y a las 12, 24 y 48 h de secado, respectivamente.

El análisis químico mostró que se identificaron ocho compuestos volátiles principales en el aceite esencial de *Pelargonium graveolens*. La tabla muestra que la composición química del aceite esencial de geranio fue influenciada por el secado y que los porcentajes fluctuaron entre los cuatro estados de secado. Por ejemplo, los porcentajes de limoneno fueron:

- 0,53 % cuando la materia es fresca
- 19,13 % cuando la materia se destila 12 h después de la recolección
- 2,77 % cuando la materia se destila 24 h después de la recolección
- 1,17% cuando la materia se destila 48 h después de la recolección



## **2.4. PROCESOS DE OBTENCIÓN DE ACEITES ESENCIALES**

A partir del análisis bibliográfico a continuación se detallan los métodos de extracción utilizados en la obtención de aceites esenciales. En primer lugar, los métodos tradicionalmente utilizados para la obtención de estos compuestos. A continuación, debido a las desventajas detectadas en estos métodos convencionales, los métodos alternativos o innovadores.

### **2.4.1. Métodos tradicionales**

#### **A) Hidrodestilación**

La hidrodestilación es el método con más antigüedad y a su vez el más simple. Se trata de un método en el que la materia prima vegetal está en contacto con agua en ebullición.

La definición de este método se le otorga a Ernest Guenther que en su publicación “The Essential Oils” del año 1948 la define de la siguiente forma: “Cuando se usa vapor saturado, pero la materia prima está en contacto íntimo con el agua generadora del vapor”.

Se atribuye a Ibn Sina, latinizado como Avicena, (médico, astrónomo, matemático y filósofo árabe) la creación de este método, mediante el alambique, siendo la rosa la primera planta destilada.

Los instrumentos necesarios son una fuente de calor, un recipiente donde el agua y la materia prima vegetal se calientan hasta el punto de ebullición, un condensador para convertir el vapor que sale del recipiente en líquido y un decantador que recoja el líquido. Debido a las diferencias de densidades entre el aceite esencial y el agua se podrá separar con el decantador uno del otro.

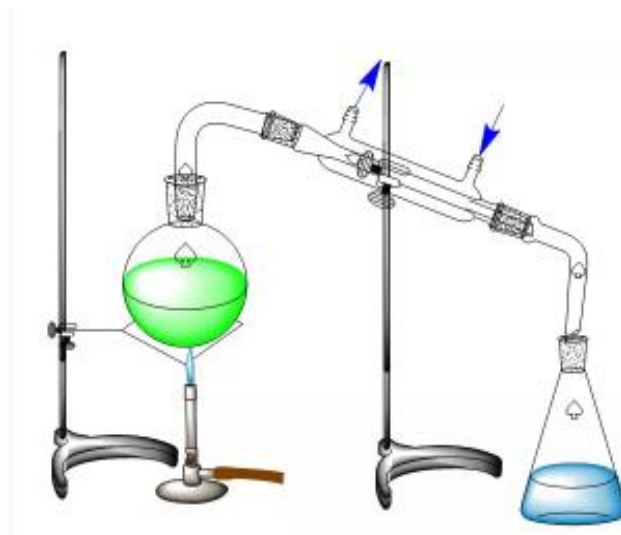


Figura 10. Esquema del proceso de hidrodestilación [123]

Este tipo de extracción es habitualmente utilizado en plantas hidrófobas con un punto de ebullición alto. Debido a que los aceites están rodeados por agua, este método permite proteger, en cierto grado, los aceites esenciales sin ser sobrecalentados. Además es capaz de aislar materias primas vegetales por debajo de 100 °C.

Estos sistemas son baratos y seguros, debido a su simplicidad. Los aceites obtenidos por este método son más coloreados que los obtenidos con otros métodos, y como contrapartida suelen presentar de forma ligera olor a quemado.

### **B) Arrastre por vapor**

Este método es el más expandido actualmente. Según Masango P., 2005, en el momento del estudio, el 93% de los aceites esenciales se extraían por este método.

El proceso es similar al de hidrodestilación, salvo que en el arrastre por vapor el agua y la materia prima no se encuentran en contacto. La fuente de calor aplicará calor al recipiente con agua, haciendo que el vapor de agua se transporte a otro recipiente en el que se encuentre la materia prima vegetal. Posteriormente se encuentran un condensador para convertir el vapor que sale del recipiente en líquido y un decantador que recoja el líquido. Debido a las diferencias de densidades entre el aceite esencial y el agua se podrán separar uno del otro con el decantador.



Figura 11. Esquema del proceso de arrastre por vapor [122]

### C) Hidrodifusión

Es una variante del método de arrastre por vapor. Este método se aplica a muestras de materia vegetal secas que pueden dañarse a la temperatura de ebullición. Mientras que en el método de arrastre por vapor, el vapor es aplicado al recipiente en el que se encuentra la materia prima vegetal, por la parte inferior; en la hidrodifusión éste se aplica en la parte superior del recipiente.



Figura 12. Esquema del proceso de hidrodifusión [121]

#### D) Extracción con solventes

Este método se usa principalmente para extraer muestras vegetales frágiles como por ejemplo ciertas flores, que no podrían ser extraídas por medio del calor o de un flujo de vapor. Los solventes más empleados son:

- |               |                     |
|---------------|---------------------|
| • Etanol      | • Éter de petróleo  |
| • Metanol     | • Éter etílico      |
| • Isopropano  | • Éter isopropílico |
| • Hexano      | • Acetona           |
| • Ciclohexano | • Acetato de etilo  |
| • Tolueno     | • Cloroformo        |
| • Xileno      | • Etc               |

No se usan solventes clorados ni benceno debido a su peligrosidad.

El proceso estándar consiste en que el solvente se mezcle con la materia vegetal y se caliente levemente para extraer el aceite esencial, posteriormente seguirá una filtración. En el resultado de la filtración se realiza la evaporación del solvente. El concentrado resultante es resina (resinoides) o “concrete” (una mezcla de cera, aceite esencial y fragancia de la materia prima). Dicho concentrado se combina con alcohol para extraer el aceite y se destila a bajas temperaturas. El alcohol acaba absorbiendo la fragancia y cuando es evaporado queda únicamente el aceite esencial.

Los solventes pueden llegar a recuperarse por regla general (salvo ciertas excepciones como aceites vegetales o aceites minerales) a partir de la evaporación de los solventes del resultado del filtrado pudiendo ser reutilizados. En la etapa de recuperación de los solventes (atmosférica o al vacío), después de los condensadores se debe instalar una unidad de enfriamiento, para una menor pérdida de solvente.

Este método tiene como desventaja que es más complejo y tedioso haciendo que los aceites sean más caros en comparativa con los obtenidos mediante el resto de métodos.

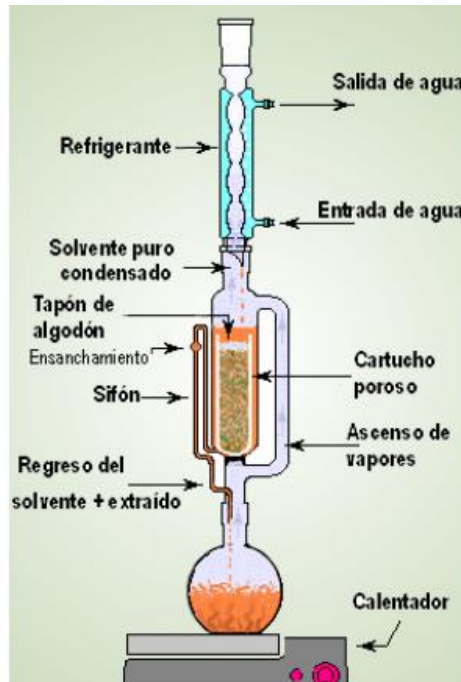


Figura 13. Esquema del proceso de extracción con solventes [120]

### E) Extracción por prensado

También se le conoce como “expresión”. El material vegetal es sometido a presión, bien sea en prensas tipo *batch* o en forma continua. Dentro de éstos se tienen los equipos: Tornillo sin fin de alta o de baja presión, extractor expulsador, extractor centrífugo, extractor decantador y rodillos de prensa. Para los cítricos antiguamente se empleó el método manual de la esponja, especialmente en Italia, que consiste en exprimir manualmente las cáscaras con una esponja hasta que se empapa de aceite, se exprime entonces la esponja y se libera el aceite esencial.

Otros métodos corresponden a raspado, como el del estilete o “ecuelle”, donde la fruta se pone a girar en un torno y con un estilete se raspa únicamente la corteza;

permanentemente cae un rocío de agua que arrastra los detritos y el aceite liberado. Otro proceso emplea una máquina de abrasión similar a una peladora de patatas, la “pellatrice” y también hace uso del rocío de agua. En estos procesos la mezcla detritos-agua-aceite se centrifuga a 5000 rpm durante 40 minutos y el aceite esencial recuperado se coloca en una nevera a 3°C durante 4 horas, para solidificar gomas y ceras que se localizan en la superficie. El aceite esencial se guarda en recipientes oscuros a 12 °C. A los aceites obtenidos por prensado y/o raspado se les comercializa como “expresión en frío” y cumplen las funciones de odorizantes (*smelloils*) y saborizantes (*taste oils*).

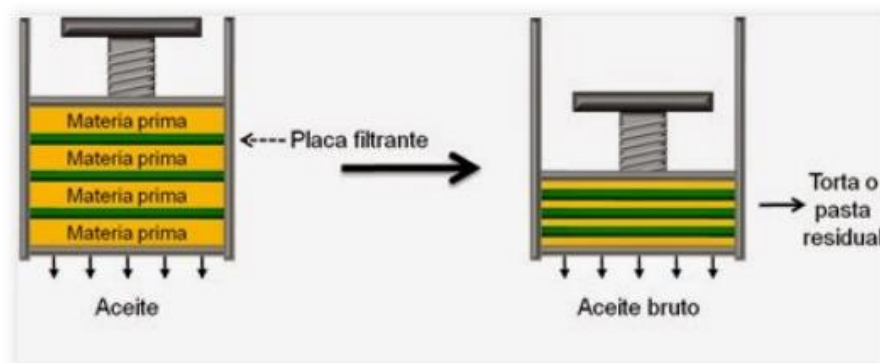


Figura 14. Esquema del proceso de extracción con expresión [124]

#### 2.4.2. Métodos innovadores

Los métodos innovadores surgen debido a las desventajas presentes en los métodos convencionales, evitando así que los aceites esenciales producidos por medio de ellos sufran alteraciones químicas como la oxidación, la hidrólisis y la isomerización.

Los procesos convencionales comprenden altas temperaturas que tienden a afectar a la calidad de los aceites esenciales producidos, a la par que prolongan el tiempo de extracción. Con respecto a la calidad, en el campo de los aceites esenciales es de suma importancia mantener los compuestos químicos junto a las proporciones en las que se encuentran en su estado original en la materia prima. Los parámetros más importantes que buscan mejorar estas innovaciones son:

- Reducir el tiempo de extracción
- Reducir la energía consumida
- Reducir los solventes usados
- Reducir la emisión de dióxido de carbono

A continuación se describen algunos de los procesos innovadores que se utilizan para la extracción de aceites esenciales:

### **A) Extracción con fluidos supercríticos**

Un fluido supercrítico se define como una sustancia que se encuentra en unas condiciones superiores de tanto presión como de gas a su punto crítico.

Esto da lugar a que se posea una naturaleza híbrida entre líquido y gas. Cerca del punto crítico de la sustancia, cambios en la temperatura y la presión, incluso pequeñas magnitudes, generan cambios significativos en su densidad. Dichos fluidos poseen propiedades tales como baja viscosidad, alta difusividad y una densidad cercana a los líquidos.

El dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) es el fluido supercrítico más usado comúnmente debido a sus manejables condiciones críticas (Temperatura: 304,1K; Presión: 72,8 atm). Bajo una condición de alta presión, el  $\text{CO}_2$  se vuelve líquido, lo que hace que se pueda usar como un medio seguro e inerte, para la extracción. Mediante este método se consiguen eliminar los remanentes de solventes en el producto final debido a que el  $\text{CO}_2$  líquido vuelve a ser gas y se evapora en condiciones atmosféricas normales de temperatura y presión.

**B) Extracción con líquidos subcríticos**

Se define como el estado subcrítico de un líquido el estado que éste alcanza cuando se somete a una temperatura más alta que la temperatura crítica ( $T_c$ ) y una presión menor que la crítica ( $P_c$ ) o viceversa. Los líquidos usados para realizar la extracción por medio de este método son el agua y el dióxido de carbono por norma general, siendo el principal el agua. El agua subcrítica o agua caliente presurizada es usada como un extractor bajo condiciones dinámicas (con una presión suficientemente alta para mantener el agua en estado líquido y con una temperatura entre 100°C y 374 °C).

El estado subcrítico del fluido da lugar a diversas características superiores como por ejemplo una menor viscosidad, menor densidad y una difusividad mejorada entre gases y líquidos. Esta técnica de extracción es considerada la alternativa más prometedora ya que permite aislar el aceite esencial de forma rápida (en comparación con el resto de métodos), siendo un proceso llevado a cabo a temperatura baja. Además, es un método de extracción eficiente en el aspecto económico, simple y respetuoso con el medio ambiente.

**C) Extracción con microondas y libre de solventes**

Las desventajas principales de los métodos convencionales, como por ejemplo la extracción con solventes o la hidrodifusión, son las pérdidas de diversos componentes que no se hayan en el aceite esencial que sí existen en la materia prima, mal aislamiento, tiempos largos de extracción y solventes residuales tóxicos en el producto final.

Las citadas desventajas han favorecido el uso del método de extracción con microondas, ya que se trata de una extracción rápida de aceites esenciales procedentes de hierbas aromáticas, especias y semillas secas.

Entre las ventajas de este método se hallan un mayor rendimiento, menor tiempo de extracción y mayor respeto por el medio ambiente.

La extracción con microondas y libre de solventes es una combinación de usar un microondas como fuente de calor y de la destilación seca, realizada a presión atmosférica sin ningún solvente o agua. El aislamiento y la concentración de los componentes volátiles son realizados en una sola etapa.



Sea cual sea el método empleado para la obtención del aceite esencial (convencional o innovador), es muy importante tener en cuenta ciertas características del mismo:

- En primer lugar, que el proceso seleccionado sea económico, ya que el rendimiento de obtención de aceites esenciales es bajo. Es necesario cubrir los gastos de producción y el producto no puede venderse muy caro.
- El proceso debe ser adaptable, es decir, debe permitir cambiar el tipo de producto, el volumen o las líneas de producción sin derivar en un impacto elevado en los costes. De esta forma, la flexibilidad facilita la reducción de costes totales, directos e indirectos, proporcionando mayores niveles de calidad y productividad al proceso.
- Además el proceso debe ser escalable, debe ser capaz de adaptarse y responder con respecto al rendimiento del mismo a medida que aumenta la cantidad de producto a obtener.
- Debe ser fácil de controlar. Esto hoy en día es bastante sencillo con ayuda de la tecnología. Actualmente se está tratando del concepto de Industria 4.0 o cuarta revolución industrial. El término Industria 4.0 abarca muchos conceptos y finalidades, pero los primeros avances en este ámbito implican la incorporación de una mayor flexibilidad e individualización de los procesos de fabricación.
- Por último y no menos importante, la calidad, tanto del proceso como del producto obtenido. Es muy importante prestar atención al aseguramiento de la calidad, para evitar productos defectuosos y cumplir con las expectativas de los usuarios finales.

## 2.5. Análisis bibliográfico de las principales variables de proceso

Como hemos dicho al principio del trabajo, se busca realizar aceites esenciales, de materias primas que sean autóctonas de la comunidad autónoma de Cantabria (España). Debido a que mediante el uso de materia prima vegetal autóctono se espera generar un modelo de producción y consumo de economía circular.

Por ello, y por considerar que son dos de las materias primas más accesibles y con potencial anti-COVID-19, las materias que analizaremos primordialmente serán:

- El eucalipto
- El limón

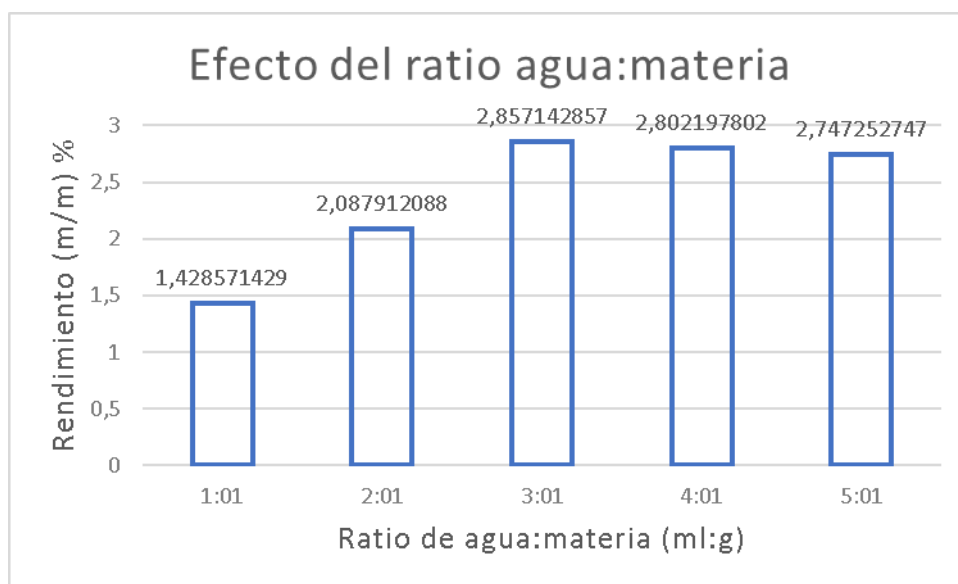
También se analizará la *Nigella Sativa* excepcionalmente para mostrar las diferencias que se dan entre los mismos procesos a raíz de la materia prima.

A partir de la recopilación de estudios se ha concluido que las variables más importantes en el proceso son:

- Efecto del ratio solvente:materia
- Efecto del tiempo de extracción
- Efecto de la potencia de extracción o efecto de la temperatura (dependiendo de la fuente de calor)
- Efecto de la velocidad de agitación

### 2.5.1 Eucalipto

En el estudio Tran T. H. et al. [92] se realiza un estudio de las variables de un proceso de hidrodestilación asistida con un horno microondas. El sistema de extracción de aceite de *Eucalyptus globulus* en este trabajo comprende un horno microondas (que juega un papel vital en la generación de calor), aparato de destilación Clevenger, el matraz. El material vegetal se coloca en el matraz que se coloca en el horno microondas y el aparato Clevenger separa el aceite y la fase acuosa fuera del horno.



**Figura 15. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función del ratio solvente:materia [92]**

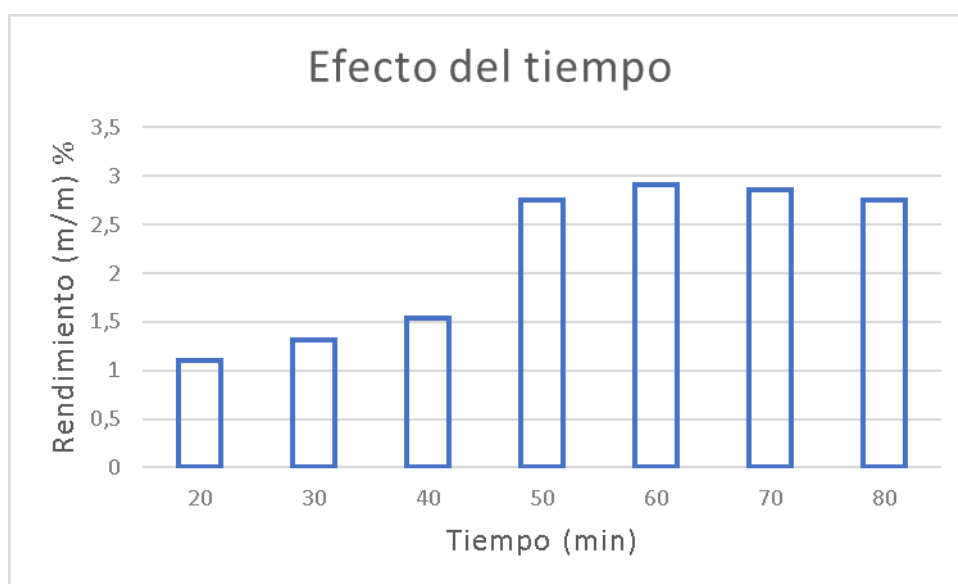
#### Efecto de la proporción de solvente:materia

La figura ilustra el efecto de la proporción de solvente:materia en la extracción de aceite esencial. Como se muestra en la gráfica, el rendimiento de lo esencial aumentó cuando la proporción de agua y materiales aumentó alcanzando su máximo en la ratio 3:1 (aumentó de 1.42 (m/m) % a 2,85 (m/m) %).

El motivo de este resultado se puede explicar con el hecho de que el aumento de la proporción de agua a materiales produce una mayor área de contacto entre el material y el agua haciendo que el aceite esencial se disuelva más eficientemente

Sin embargo, a partir de la ratio 3:1 cuando esta ratio aumenta, no supone una diferencia significativa en los rendimientos del aceite esencial. Llegando disminuir ligeramente (del 2,85 (m/m) % en la ratio 3:1 al 2,74 (m/m) % en la ratio 5:1).

Esta disminución del rendimiento puede ser debido a que a partir de la ratio 3:1 alcanza la superficie óptima de contacto entre el material y el agua, y que más cantidad de solvente entorpezca el proceso de extracción.



**Figura 16. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función del tiempo [92]**

#### El efecto del tiempo de extracción

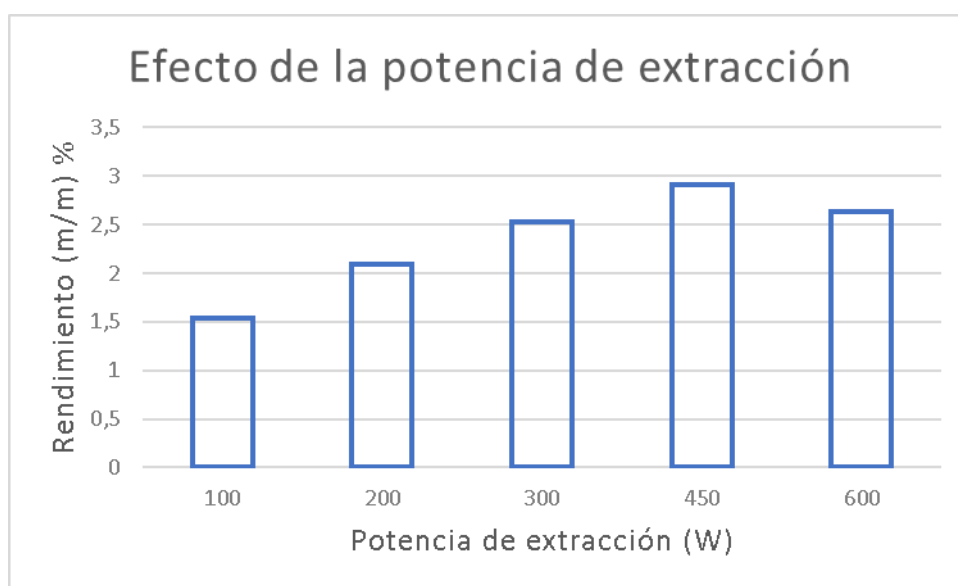
Siendo los parámetros de operación del proceso los siguientes:

- Una relación de agua a materias primas de 3: 1.
- Una potencia de microondas de funcionamiento constante de 450 W.

La gráfica ilustra el rendimiento de los aceites esenciales extraídos de las hojas de eucalipto en diferentes momentos. Se puede ver que el tiempo de aumento de 20 minutos a 60 minutos y el rendimiento aumentó de manera constante, en particular a los 20, 30, 40, 50 y 60 minutos alcanzó 1.09(m/m) % 1.31(m/m) %, 1.54(m/m) %, 2.74(m/m) % y 2.91(m/m) % respectivamente.

Cuando el tiempo de extracción fue de 60 min, MAHD pudo producir el rendimiento más alto de 2.91%. Sin embargo, como el tiempo de extracción se incrementó más allá de los 60 min, se puede ver que el rendimiento ya no aumenta significativamente. Esto puede hacer que la célula vegetal comience a degradarse cuando la materia prima se expone al calor. Por lo tanto, el aceite esencial se libera al medio ambiente.

En conclusión, con base en los resultados obtenidos en la gráfica, se había seleccionado 60 minutos como el tiempo óptimo para extraer el aceite esencial de hojas de *Eucalyptus globulus* por hidrodestilación asistida con un horno microondas.



**Figura 17. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función de la potencia de extracción [92]**

### El efecto del poder de extracción

La gráfica muestra la influencia de la potencia de microondas de la región de 100 W a 600 W en el rendimiento del aceite esencial de *Eucalyptus globulus*. Cuando la potencia de microondas aumenta de 100 W a 450 W, el rendimiento del aceite esencial aumenta significativamente del 1,5(m/m) % al 2,91(m/m) % . El aumento de la potencia de las microondas no solo aumenta la energía térmica irradiada de las microondas, sino que también mejora la transferencia de masa de disolvente para que no penetre en las células de la planta. El agua es un excelente polar, que puede transportar de manera eficiente y rápida los compuestos naturales de las plantas a través de la interacción molecular con los campos magnéticos.

Sin embargo, una potencia demasiado alta puede provocar la pérdida de aceite volátil y la degradación de los compuestos de los aceites esenciales. Cuando la potencia de microondas supera los 450W, la extracción de aceites esenciales de las hojas de eucalipto no aumenta significativamente de 2.91(m/m) % a 2.63(m/m) % .

Esta disminución del rendimiento puede deberse a la extracción de compuestos que logren equilibrio y a la descomposición de la materia en tal situación. En resumen, la potencia óptima de microondas se define en 450W para la extracción del aceite esencial de hojas de *Eucalyptus globulus*.

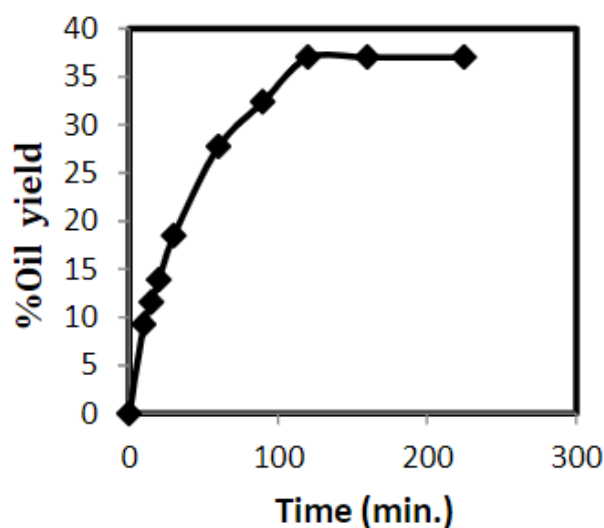
Por su parte, Abdul-Majeed A. et al. [1] realizó un estudio de las variables de un proceso de hidrodestilación de eucalipto. Aparte de las variables más clásicas como el tiempo, la temperatura y el ratio de solvente:materia, añade al análisis la velocidad a la que remover la materia en el agua.

El equipo es similar al caso anterior, el sistema de extracción de aceite en este trabajo el que juega el papel vital en la generación de calor es una manta calefactora.

### Efecto del tiempo de extracción

Los resultados obtenidos se grafican en la siguiente figura. Se estudió el efecto del tiempo de extracción sobre la extracción del aceite hasta alcanzar el equilibrio, siendo los parámetros de operación:

- Tamaño de partícula 0.5 cm
- Temperatura de 100 ° C
- Con solvente (agua destilada) a ratio 5: 1 (ml: g) y
- Una velocidad de agitación 300 rpm



**Figura 18. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función del tiempo [1]**

Los resultados de la gráfica muestran que la extracción de aceite aumentó con el tiempo. También se puede observar que la tasa de extracción es rápida al inicio de la extracción, pero se ralentiza paulatinamente. La razón es que cuando la materia prima se expone al solvente fresco, el aceite libre en la superficie de las partículas se extrae rápidamente, lo que induce un rápido aumento en la tasa de extracción.

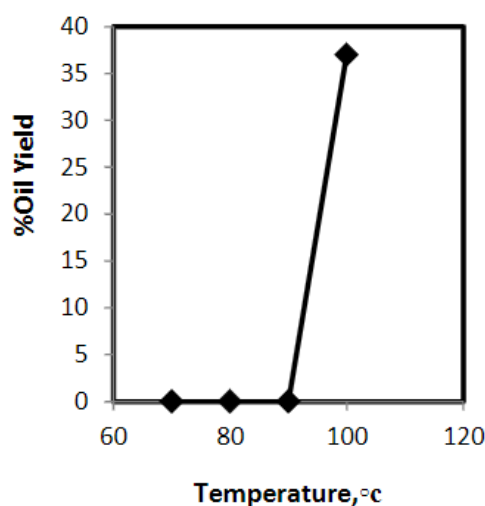
Además, dado que la concentración de aceite en el solvente es baja al comienzo del proceso de extracción, el aceite se difunde rápidamente de la materia prima a la fase líquida debido al efecto de transferencia de masa. A medida que pasa el tiempo, la concentración de aceite

aumenta en el solvente dando como resultado una disminución en la velocidad de difusión. Cuando se obtiene la máxima cantidad de aceite extraíble, el nivel de rendimiento de aceite permanece constante incluso extendiendo el tiempo de extracción, es decir alcanza el equilibrio.

#### Efecto de la temperatura

Los resultados del efecto de la temperatura obtenidos se representan en la siguiente figura. El efecto de la temperatura de extracción se examinó en el rango de 70° C a 100 ° C con los siguientes parámetros de operación:

- Tamaño de partícula de 0,5 cm
- Relación de solvente a sólido de 5: 1 (ml / g)
- Velocidad de agitación de 300 rpm



**Figura 19. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función de la temperatura**

[1]

El motivo por el cual no hay una respuesta en rendimiento en parte del rango de temperaturas estudiado es debido a que es a 100 ° C cuando el líquido hierve, ya que la presión de vapor del líquido es igual a la presión atmosférica, lo que hace que la mezcla de vapor ascienda (tanto el vapor del agua como el aceite extraíble) y produzca aceite esencial.



Pero a una temperatura inferior a 100 ° C no puede ocurrir la vaporización del aceite esencial con el vapor.

### Efecto de la velocidad de agitación

Los resultados obtenidos se representan en la siguiente gráfica. El efecto de la velocidad de agitación se examinó en el rango de 300 a 900 rpm y se comparó con el rendimiento sin mezclar. Los parámetros de operación fueron los siguientes:

- Tamaño de partícula de 0,5 cm
- Relación de solvente a sólido de 5: 1 (ml: g)
- Temperatura de 100 ° C

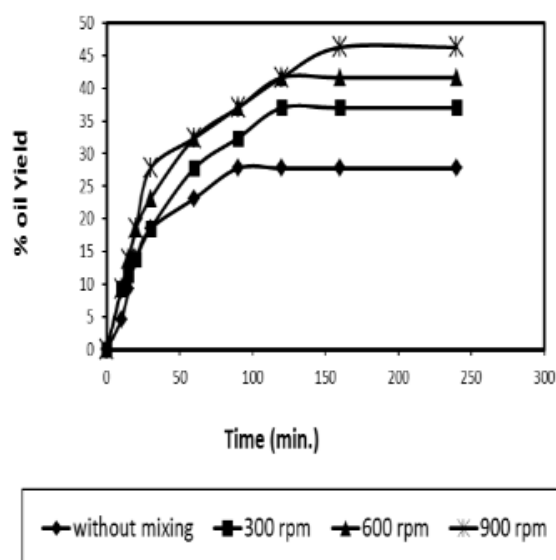


Figura 20. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función del tiempo y la velocidad de agitación [1]

Como se ve en la figura anterior, el rendimiento de aceite aumenta al aumentar la velocidad de agitación y existe una diferencia obvia entre el proceso en el cual se remueve la materia en el agua y cuando no. Se muestra que el rendimiento máximo de aceite sin mezclar fue 27,75% en peso después de 90 minutos, pero con una velocidad de agitación de 300 rpm dio un rendimiento de 37% en peso después de 120 minutos y por su parte alcanzó con una velocidad de agitación de 900 rpm el 46,25% en peso después de 160 minutos.

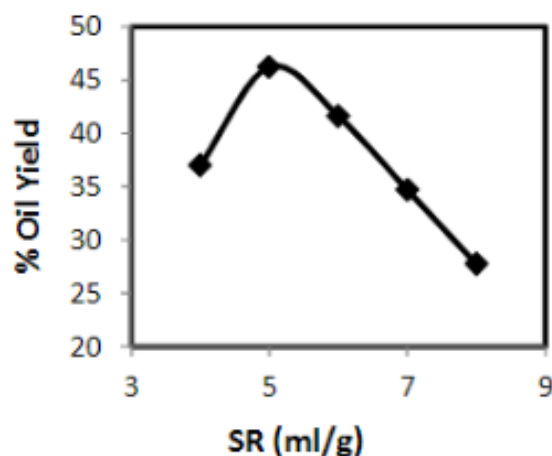
A partir de estos resultados, el rendimiento máximo de aceite por destilación de agua fue del 46,25% en peso después de 160 minutos con una velocidad de agitación de 900 rpm.

El motivo de la mejora del rendimiento puede deberse a que al remover la materia en el agua se aumenta la difusión de remolinos y, por lo tanto, aumenta la transferencia de material desde la superficie de la partícula al volumen de la solución. De lo contrario, las aglomeraciones de material denso se asentarán en el fondo y se degradarían térmicamente.

#### Efecto de la proporción de disolvente a sólido

Los resultados obtenidos sobre el efecto de la relación de disolvente a sólido se representan en la siguiente gráfica. Se examinó en el intervalo de 4: 1 a 8: 1 (ml / g), con los siguientes parámetros de operación:

- Tamaño de partícula de 0,5 cm
- Con velocidad de agitación de 900 rpm
- Temperatura de 100 ° C



**Figura 21. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir del eucalipto en función de la ratio solvente:materia [1]**

Como se ve en la gráfica, el rendimiento de aceite se reduce al aumentar la proporción de disolvente a partir de la ratio 5:1. El rendimiento de aceite después de 160 minutos fue 27,75% en peso a ratio. (8: 1) y ha alcanzado 46,25% en peso a ratio (5: 1). También

observado a ratio. (4: 1) el rendimiento de aceite fue del 37% en peso después de 120 minutos.

A partir de estos resultados, el rendimiento máximo de aceite por hidrodestilación fue 46,25% en peso después de 160 minutos a ratio. (5: 1 (ml / g)).

El motivo de los resultados es debido a los ésteres. Los ésteres son componentes de los aceites esenciales y, en presencia de agua, especialmente a altas temperaturas, tienden a reaccionar con el agua para formar ácidos y alcoholes. Si la cantidad de agua es grande (es decir cuanto mayor es la ratio), las cantidades de alcohol y ácido también serán grandes, lo que resultará en una disminución del rendimiento de aceite esencial. Y si la cantidad de agua no es suficiente, como en la ratio (4: 1 (ml / g)), el material vegetal puede sobrecalentarse y carbonizarse.

### **2.5.2. Limón**

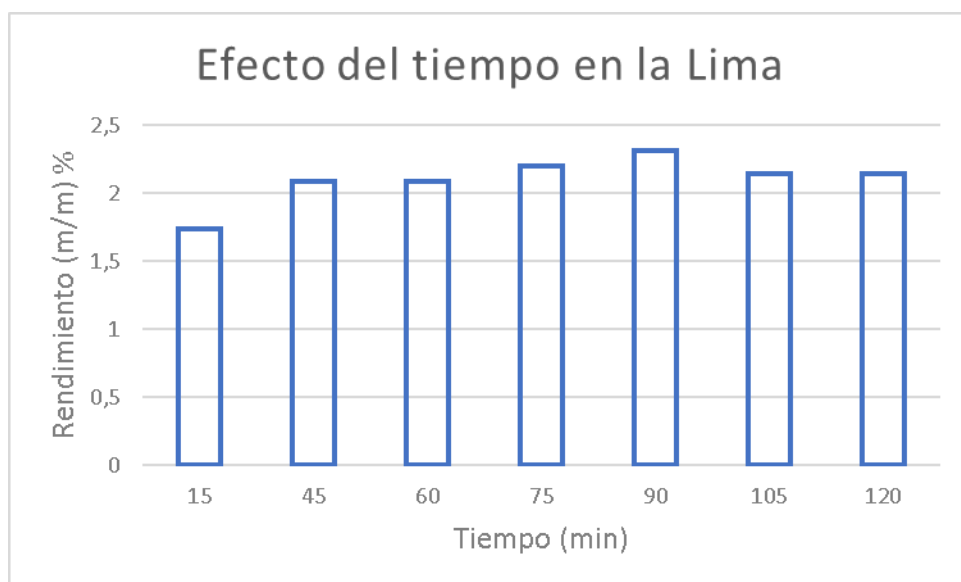
Teniendo en cuenta las similitudes entre limón y la lima podemos tomar hasta cierto punto las características de una como referencia de la otra. En este caso, la lima será punto de referencia para la materia prima que estamos analizando, el limón.

Así pues, en el estudio THI TO QUYEN N. et al. [64] se realiza un estudio de los parámetros de operación y su influencia en los diversos rendimientos que dan como respuesta:

#### Efecto del tiempo

En la siguiente figura se muestra un rendimiento de aceites esenciales obtenido a través de diferentes puntos de tiempo de 15 a 120 min y observó un rendimiento aumentado de 1,74(m/m) % en su principio (minuto 15) a 1,85(m/m) % en el final(minuto120). Sin embargo, en este estudio, el rendimiento de aceite esencial de limón se puede observar que el punto óptimo de tiempo se trata del minuto 90 el cual tiene un rendimiento del 2.32 (m/m) % .

El motivo de la disminución de rendimiento a partir del minuto 90 es debido a la desnaturalización de algunas sustancias en el aceite causada por la exposición prolongada con alta temperatura.

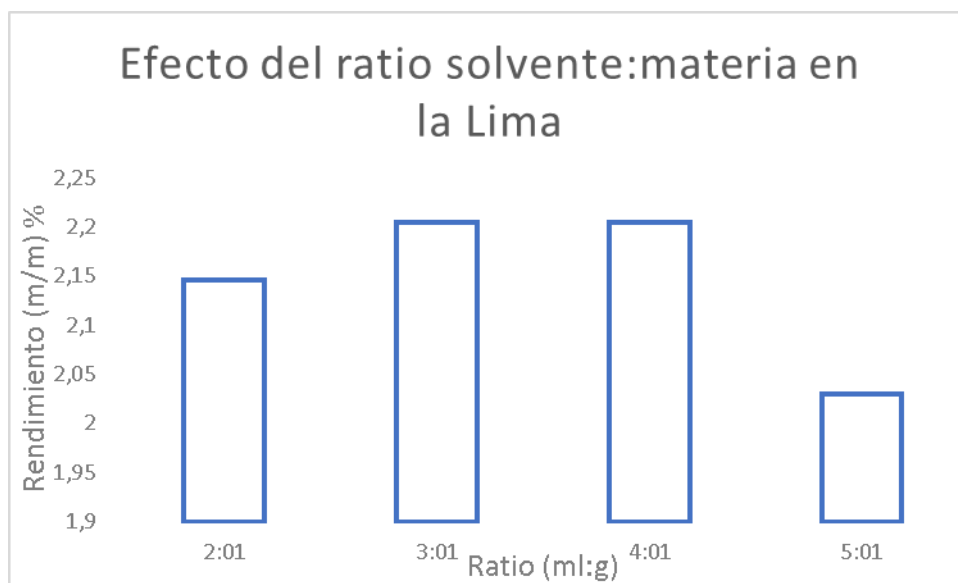


**Figura 22. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir de la lima en función del tiempo [64]**

#### Efecto del ratio solvente:materia

Cuando la proporción de agua y cáscara de limón aumenta constantemente de 2: 1 (ml / g) a 5: 1 (ml / g), el rendimiento total de aceites esenciales disminuye de 2,14 (m/m) % a 2,03 (m/m) % .

Por otra parte, las ratios de 3: 1 (ml / g) y 4: 1 (ml / g) proporcionaron contenidos de rendimiento idénticos (2,2(m/m) % ). Por lo tanto, la proporción de 3: 1 se considera un factor óptimo al necesitar menos solvente para el mismo rendimiento.

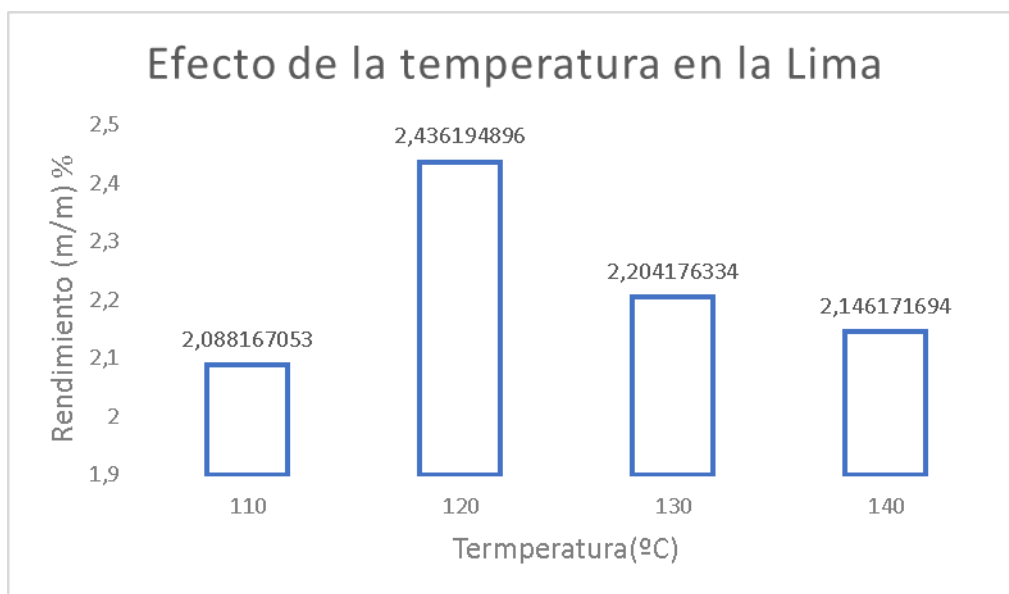


**Figura 23. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir de la lima en función del ratio solvente:materia [64 ]**

#### Efecto de la temperatura

La temperatura se midió en cuatro niveles por encima de los 100 °C ya que eran más altos que la temperatura de ebullición del agua. La grafica siguiente indica que a 120 °C, el rendimiento más alto se alcanzó al 2,43%.

A temperaturas aún más elevadas, algunos componentes del aceite esencial que eran sensibles a la temperatura podrían descomponerse y, por lo tanto, afectar negativamente al rendimiento de extracción (como es el caso), la calidad del aceite y el costo de producción debido al mayor consumo de energía. Por tanto, la temperatura óptima seleccionada para este proceso fue de 120 °C.



**Figura 24. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir de la lima en función de la temperatura [64]**

### 2.5.3. Nigella Sativa

En el estudio de los parámetros de la Nigella Sativa, Zelelew D. and Gebremariam A. [15], el proceso analizado fue de arrastre por vapor.

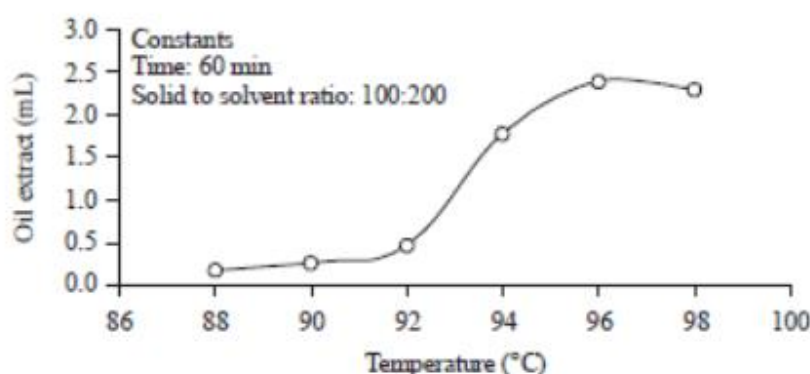
El proceso de arrastre por vapor implica la transmisión vapor a través de la semilla de la planta y el experimento se llevó a cabo en un aparato de Clevenger modificado. Consiste en un matraz de fondo redondo de 1000 mL que está conectado con otro matraz redondo de dos vías que contiene materia prima. El matraz superior está conectado con el condensador a través del conector. El embudo de separación se utiliza para la separación de aceite esencial y agua. Aproximadamente 100 g de muestra de semilla de comino negro pretratada se toman en un matraz de destilación. A eso se le añaden 200 mL de agua, resultando en un ratio de solvente:materia de 2:1 (ml/g)

#### Efecto de la temperatura

El volumen de aceite esencial obtenido de un material vegetal en particular fue diferente para diferentes temperaturas y a una temperatura particular para diferentes tiempos de

calentamiento. Los datos de la siguiente gráfica mostraron el efecto de la temperatura sobre el rendimiento de aceite.

Se observa que con el aumento de la temperatura de destilación aumenta el rendimiento de aceite y es máximo a 96 ° C. Un aumento adicional de la temperatura de destilación disminuye el rendimiento de aceite debido al hecho de que a una temperatura más alta tiene lugar la carbonización de las semillas de comino en el fondo del matraz. Este resultado proporcionó un rendimiento mucho mayor del aceite esencial del rendimiento porcentual de otra literatura en las condiciones mencionadas anteriormente.



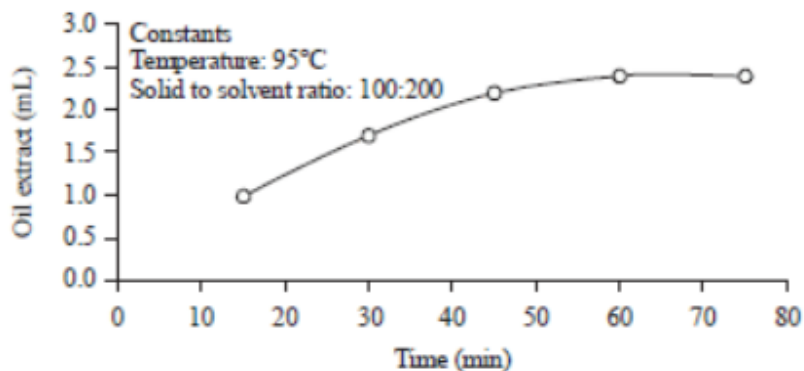
**Figura 25. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir de la *Nigella Sativa* en función de la temperatura [15]**

#### Efecto del tiempo

En la siguiente fase del experimento, la extracción de aceite de comino de la semilla de comino negro se lleva a cabo cambiando el tiempo en un intervalo de tiempo de 15 a 75 minutos, mientras que los otros parámetros temperatura y proporción de sólido a solvente se mantienen constantes.

De acuerdo con la gráfica siguiente, en el rendimiento del aceite obtenido se observó que con el aumento del tiempo de destilación el rendimiento del aceite aumentó y fue máximo a

duraciones de 60 min. Un aumento adicional en el tiempo no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento de aceite.



**Figura 26. Rendimiento de obtención de aceite esencial a partir de la *Nigella Sativa* en función del tiempo**  
[15]

Este caso también había indicado la dependencia del proceso de extracción de la temperatura, ya que se encontró que la cantidad de aceite variaba a medida que variaba la temperatura del proceso de extracción.

Por lo tanto, gracias a ambos efectos podemos observar la extracción óptima del aceite esencial de semilla de comino negro. Que ha mostrado que los rendimientos máximos obtenidos en este trabajo fueron de 40,4(m/m) % se puede extraer mediante destilación al vapor en la condición óptima de temperatura de 96 ° C y tiempo de 60 min.



## 2.6. Propuesta de diseño a escala laboratorio

A continuación, en función de la bibliografía analizada y a partir de sus parámetros recomendados, realizaremos una propuesta de diseño a escala laboratorio.

Esta propuesta se realizará en dos materias primas presentes en la comunidad autónoma de Cantabria (España) siguiendo el razonamiento de buscar en este trabajo fomentar la economía circular.

Por ello, y por considerar que son dos de las materias primas más accesibles y con potencial anti COVID-19, las materias que analizaremos primordialmente serán:

- El eucalipto
- El limón

En ambos procesos, para medir su rendimiento en (m/m)% más fácilmente (ya que esta unidad facilita su análisis con respecto al resto del estado del arte), sería recomendable utilizar muestras de materia prima de 100 g.

A su vez, como hemos podido observar en la bibliografía analizada, dicha muestra deberá ser material molido o triturado para mejorar su rendimiento.

En el caso del eucalipto realizaremos una hidrodestilación siguiendo los parámetros recomendados en Abdul-Majeed A. et al. [1]. Siendo estos parámetros:

- Temperatura de operación de 100 ° C
- Con una velocidad de agitación de 900 rpm
- La ratio solvente (agua) a materia prima será de 5: 1 (ml/g)
- Durante un tiempo de extracción de 160 min

Por otra parte, en el caso del limón el proceso a realizar sería de arrastre por vapor siguiendo los parámetros recomendados en THI TO QUYEN N. et al. [64] y Bourgou S. et al. [9]. Siendo estos parámetros:

- La muestra de limón se encontrará en etapa inmadura

- La ratio de solvente (agua) y materia prima será de 3:1 (mL/g),
- Durante un tiempo de extracción de 90 min
- Temperatura de operación de 120 ° C

### 3. CONCLUSIONES

Actualmente, COVID-19 se ha convertido en la enfermedad infecciosa viral más intensa y petrificante en todo el mundo para ser manejada por la raza humana.

La necesidad de tratamientos para lidiar con la pandemia actual ha impulsado la búsqueda de nuevos fármacos antivirales capaces de implementarse contra los dañinos efectos del COVID-19.

En este trabajo, la búsqueda ha recaído en antivirales, y otras capacidades medicinales que podrían hacer frente a los síntomas del SARS-CoV-2, de origen natural. A su vez, se ha mostrado el posible uso contra el SARS-CoV-2 a partir de la bibliografía de cada una de las materias vegetales analizadas:

- Eucalipto [66][85][84][28][105][106]
- Árbol del té [66][85][102]
- El zingiber officinale (jengibre) [75]
- Cebolla almorana [48]
- Ajo [31][67][94]
- Cilantro[80]
- Thymus vulgaris L. (Tomillo) [89][44][43][80][81]
- Nuez moscada Kulkarni et al. (2020) [89]
- Pelargonium graveolens [83][55][13]
- Limon [55][13][43][83][65][36][69][4][26][50]
- Romero [80][106]
- Glycyrrhiza glabra (regaliz) [46][105]
- Sambucus nigra [95][21]
- Cannabis sativa, cáñamo o marihuana [106][89][86][93]
- Nigella sativa L. [33][79][60][74][90]

- Laurel [49]
- *Cinnamomum verum* o *Cinnamomum zeylanicum* [43]

A su vez, las variables y parámetros de operación óptimos de las materias analizadas son:

- Eucalipto: En la hidrodestilación asistida por microondas de Tran T. H. et al. [92] el rendimiento más alcanzado fue aproximadamente 2,91(m/m) %.

Siendo las condiciones óptimas de extracción para la extracción de aceite esencial de hojas de *Eucalyptus globulus* se lograron en material molido, la relación de materia prima a agua 3:1 (mL:g), tiempo de extracción (60 min) y potencia de microondas (450W).

En la hidrodestilación de Abdul-Majeed A. et al. [1]. de acuerdo con los resultados observados, se obtienen las siguientes conclusiones:

Las mejores condiciones para producir aceite de eucalipto por el método de destilación de agua son a 100 ° C con velocidad de agitación de 900 rpm para tamaño de partícula de 0.5 cm y relación solvente a sólido 5: 1 (ml/g) durante 160 min.

Siendo el rendimiento máximo de aceite de eucalipto producido por hidrodestilación, en las mejores condiciones, de aproximadamente 46,25% en peso.

- Limón: Las condiciones para el rendimiento máximo de aceite esencial fueron un tiempo de tratamiento con plasma de 1 min seguido de corte de la cáscara de limón a un tamaño de 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup> y luego extracción.

Aunque la diferencia entre los rendimientos de extracción entre las condiciones dichas y la piel de limón sin tratamiento en tamaño 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup> no fue clara debido a que ambos rendimientos se acercaron al valor máximo de 4(m/m) % [82].

En THI TO QUYEN N. et al. [64], con un proceso de arrastre por vapor el rendimiento más alto fue aproximadamente 2,4(m/m) % con unas condiciones óptimas de ratio de agua y materia prima de 3:1 (mL/g), tiempo de extracción de 90 min y 120 °C.

Además, en el estudio Bourgou S. et al. [9] reveló que la etapa de maduración afecta significativamente el rendimiento y la composición de los cítricos tunecinos examinados. La etapa inmadura ofreció el máximo rendimiento para el limón de 1.3 (m/m)%. El nivel más alto de limoneno se alcanzó ya en la etapa inmadura, lo que sugiere que al menos en el caso del limón y con fines económicos, las frutas podrían cosecharse en su madurez para obtener aceite esencial con alto rendimiento y contenido de limoneno.

- *Pelargonium graveolens*: En el estudio Abouelatta M. et al. [2] se indicó que el secado al aire de *P. graveolens* provocó una disminución en el peso de la planta y aumentó el porcentaje de aceite y el rendimiento de aceite esencial, y una mejora en la recuperación de los componentes del aceite. El mejor período de secado para la destilación de plantas de geranio en el desierto es 48 h después de la cosecha. Este tratamiento dio los mejores resultados en términos de rendimiento y calidad del aceite.
- *Nigella Sativa*: La extracción óptima del aceite esencial de semilla de comino negro ha mostrado que los rendimientos máximos obtenidos en este trabajo fueron de 40,4 (m/m) % se puede extraer mediante destilación al vapor en la condición óptima de temperatura de 96 ° C y tiempo de 60 min [15].

## 4.BIBLIOGRAFÍA

Este apartado se corresponde con la bibliografía del documento por orden alfabético, añadiendo las referencias de páginas web al final del apartado. Sin embargo, la bibliografía por números, de acuerdo con el texto, está relacionada con la tabla del siguiente apartado.

Abdul-Majeed A. et al. (2013). (Basma A. Abdul-Majeed, Asrar A. Hassan, Badoor M. Kurji, Extraction of Oil from Eucalyptus Camadulensis Using Water Distillation Method Method. Iraqi Journal of Chemical and Petroleum Engineering, 14(2), 7-12.)

Abouelatta A.M et al 2021 (Ahmed Mohamed Abouelatta, Sahar Ibrahim Ahmed, Hisham Moustafa El-Zun, The Effect of Air Drying and Extraction Methods on the Yield and Chemical Composition of Geranium (Pelargonium graveolens L.'Hér) Essential Oils, American Journal of Applied and Industrial Chemistry 2021; 5(1): 17-21 )

Ahmad A. et al (2013). (Aftab Ahmad, Asif Husain, Mohd Mujeeb, Shah Alam Khan, Abul Kalam Najmi, Nasir Ali Siddique, Zoheir A. Damanhour, and Firoz Anwar, A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 3(5), 337– 352.)

Amina B. and Rachida A. 2013 (Bessedik Amina and Allem Rachida, Molecular composition and antibacterial effect of essential oil of Nigella sativa, African Journal of Biotechnology Vol. 12(20), pp. 3006-3012, 15 May, 2013)

Araújo do Nascimento G. et al. 2019 (Gildenisson Araújo do Nascimento<sup>1</sup>, Diego Santos de Souza<sup>1</sup>, Bruno Santos Lima<sup>1</sup>, Carla Maria Lins de Vasconcelos<sup>1</sup>, Adriano Antunes de Souza Araújo<sup>1</sup>, Aimée Obolari Durço<sup>1</sup>, Lucindo José Quintans-Junior<sup>1</sup>, Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida<sup>2</sup>, Aldeída Pereira Oliveira<sup>3</sup>, Valter Joviniano de Santana-Filho<sup>1</sup>, André Sales Barreto<sup>1</sup>, Márcio Roberto Viana Dos Santos, Bradycardic and antiarrhythmic effects of the D-limonene in rats, Original Article Arq. Bras. Cardiol. 113 (5) Nov 2019)

Bachir, R.G. and Benali, M. 2012(Raho G Bachir and M Benali, Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2012, 2, 739– 742.)

Bourgou S. et al. 2012 (Soumaya Bourgou, Fatma Zohra Rahali, Iness Ourghemmi, and Moufida Saïdani Tounsi, Changes of Peel Essential Oil Composition of Four Tunisian Citrus during Fruit Maturation, *The Scientific World Journal* Volume 2012 1 January 2012 Article number 528593)

Burt, S. 2004 (Sara Burt, Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review, *Int. J. Food Microbiol.*, 2004, 94, 223–253)

Castanon, J.I.R. 2007(J I R Castanon, History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult. Sci.*, 2007, 86, 2466–2471.)

Cavar, S. et al. 2012 (Sanja Ćavar, Milka Maksimović, Danijela Vidic, Adisa Parić, Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of essential oil of *Artemisia annua* L. from Bosnia. *Ind. Crops Prod.*, 2012, 37, 479– 485.)

Chen L. et al., 2006(Lili Chen , Jian Li, Cheng Luo, Hong Liu, Weijun Xu, Gang Chen, Oi Wah Liew, Weiliang Zhu, Chum Mok Puah, Xu Shen, Hualiang Jiang, Binding interaction of quercetin-3- $\beta$ -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: structure–activity relationship studies reveal salient pharmacophore features, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (24) (2006), pp. 8295-8306)

Costa E.M.et al., 2019 (Elodie M. Da Costa, Gregory Armaos, Gabrielle McInnes, Annie Beaudry, Gaël Moquin-Beaudry, Virginie Bertrand-Lehouillier, Maxime Caron, Chantal Richer, Pascal St-Onge, Jeffrey R. Johnson, Nevan Krogan, Yuka Sai, Michael Downey, Moutih Rafei, Meaghan Boileau, Kolja Eppert, Ema Flores-Díaz, André Haman, Trang Hoang, Daniel Sinnott, Christian Beauséjour, Serge McGraw & Noël J.-M. Raynal, Heart failure drug proscillaridin A targets MYC overexpressing leukemia through global loss of lysine acetylation, *J. Exp. Clin. Canc. Res.*, 38 (2019), p. 251)

Cassel E. et al. 2009 (E.Cassel<sup>a</sup>,R.M.F.Vargas<sup>a</sup>,N.Martinez<sup>b</sup>,D.Lorenzo<sup>b</sup>,E.Dellacassa, Steam distillation modeling for essential oil extraction process, Industrial Crops and Products Volume 29, Issue 1, January 2009, Pages 171-176)

Eduardo Núñez C. 2008 (Carlos Eduardo Núñez, Extracciones con Soxhlet, <http://cenunez.com.ar/archivos/39-ExtraccinconequipoSoxhlet.pdf>)

Elaissi, A. et al. 2012 (Ameur Elaissi, Zyed Rouis, Nabil Abid Ben Salem, Samia Mabrouk, Youssef ben Salem, Karima Bel Haj Salah, Mahjoub Aouni, Farhat Farhat, Rachid Chemli, Fethia Harzallah-Skhiri, Mohamed Larbi Khouja, Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. BMC Complement. Altern. Med., 2012, 12, 81)

Elyemni M.<sup>a</sup> et al. 2019 (Majda Elyemni, Bouchra Louaste, Imane Nechad, Taha Elkamli, Abdelhak Bouia, Mustapha Taleb, Mahdi Chaouch, and Nouredine Eloutassi, Extraction of Essential Oils of Rosmarinus officinalis L. by Two Different Methods: Hydrodistillation and Microwave Assisted Hydrodistillation, Scientific World Journal Volume 2019 Article number 3659432)

Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. 2020 (Evangelos J.Giamarellos-Bourboulis<sup>1</sup>Mihai G.Netea<sup>3</sup>,NikolettaRovina<sup>4</sup>,KarolinaAkinosoglou<sup>5</sup>AnastasiaAntoniadou<sup>1</sup>,NikolaosAntonakos<sup>1</sup>, GeorgiaDamoraki<sup>1</sup>,TheologiaGkavogianni<sup>1</sup>,Maria-EvangeliaAdami<sup>1</sup>,ParaskeviKatsaounou<sup>6</sup>,MariaNtaganou<sup>4</sup>,MagdaliniKyriakopoulou<sup>4</sup>,GeorgeDimopoulos<sup>7</sup>,IoannisKoutsodimitropoulos<sup>8</sup>,DimitriosVelissaris<sup>5</sup>,PanagiotisKoufargyris<sup>1</sup>,AthanasiosKarageorgos<sup>1</sup>,KonstantinaKatrini<sup>1</sup>,VasileiosLekakis<sup>1</sup>,MihaelaLupse<sup>9</sup>,AntigoneKotsaki<sup>1</sup>,GeorgeRenieris<sup>1</sup>,DanaiTheodoulou<sup>4</sup>,VassilikiPanou<sup>4</sup>EvangeliaKoukaki<sup>4</sup>,NikolaosKoulouris<sup>4</sup>,CharalambosGogos<sup>5</sup>,AntoniaKoutsoukou. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure Cell host and microbe Volume 27, Issue 6, 10 June 2020, Pages 992-1000.)

Fallah, M.S.<sup>a</sup>, et al. 2021 (Mahdi Soleyman Fallah , Mohammad Bayati , Ali Najafi , Esmael Behmard , Seyed Javad Davarpanah, Molecular docking investigation of antiviral herbal compounds as potential inhibitors of sars-cov-2 spike receptor, Biointerface Research in Applied Chemistry Volume 11, Issue 5, Pages 12916-12924)

Benkaci–Ali F. et al. 2006 (Farid Benkaci–Ali,Aoumeur Baaliouamer,Brahim Y. Meklati,Farid Chemat, Chemical composition of seed essential oils from Algerian *Nigella sativa* extracted by microwave and hydrodistillation, FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNALVolume22, Issue2March/April 2007 Pages 148-153)

Fogang H.P.D., et al, 2014 (Hervet P D Fogang , Filippo Maggi, Léon A Tapondjou, Hilaire M Womeni, Fabrizio Papa,Luana Quassinti, Massimo Bramucci, Luca A Vitali,Dezemon Petrelli, Giulio Lupidi, Sauro Vittori, Luciano Barboni, In vitro biological activities of seed essential oils from the Cameroonian spices *Afrostryx lepidophyllus* MILDBR. and *Scorodophloeus zenkeri* HARMS rich in sulfur-containing compounds, Chem Biodivers . 2014 Jan;11(1):161-9.)

El-Baroty G. S. et al. 2010 (G. S. El-Baroty , H. H. Abd El-Baky , R. S. Farag and M. A. Saleh, Characterization of antioxidant and antimicrobial compounds of cinnamon and ginger essential oils, African Journal of Biochemistry Research Vol. 4(6), pp. 167-174, June 2010)

García, C., Montero, G., Coronado, M.A. et al. (2017) (Conrado García, Gisela Montero, Marcos A. Coronado, Benjamín Valdez, Margarita Stoytcheva, Navor Rosas, Ricardo Torres & Carlos A. Sagaste , Valorization of Eucalyptus Leaves by Essential Oil Extraction as an Added Value Product in Mexico, Waste and Biomass ValorizationVolume 8, Issue 4, Pages 1187 – 1197 June 2017)

Gedikoğlu A. et al. 2019(Ayça Gedikoğlu, Münevver Sökmen, Ayşe Çivit, Evaluation of *Thymus vulgaris* and *Thymbra spicata* essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties, Food science & nutrition Volume7, Issue5 May 2019 Pages 1704-1714)

Golmakani, M. T., & Rezaei, K. (2008)( Mohammad-TaghiGolmakani and Karamatollah Rezaei, Comparison of microwave-assisted hydrodistillation withthe traditional hydrodistillation method in the extractionof essential oils from *Thymus vulgaris* L. Food Chemistry Volume 109, Issue 4, 15 August 2008, Pages 925-930)

Graziano T.S. et al. 2016 (Talita Signoreti Graziano, Caroline Morini Calil, Adilson Sartoratto, Gilson César Nobre Franco, Francisco Carlos Groppo, Karina Cogo-Müller, In



vitro effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on growth and production of volatile sulphur compounds by oral bacteria, *J. Appl. Oral Sci.* 2016, 24, 582–589)

Soltan H.R. et al. 2016 (Hamdy R Soltan, Soad M Ahmed, Doaa A Emam, Comparative antibacterial activity of garlic essential oil extracted by hydro–distillation and diethyl ether extraction methods on four pathogenic bacteria, *Med crave Advances in Plants & Agriculture Research* Volume 4 Issue 2 – 2016)

Ho CY et al.(2012) (Ho CY, Cheng YT, Chau CF, Yen GC, Effect of diallyl sulfide on in vitro and in vivo Nrf2-mediated pulmonic antioxidant enzyme expression via activation ERK/p38 signaling pathway. *J Agric Food Chem* 60:100–107.)

Han H. et al. 2020 (Huan Han,<sup>a,\*</sup> Qingfeng Ma,<sup>b,\*</sup> Cong Li,<sup>c,\*</sup> Rui Liu,<sup>a</sup> Li Zhao,<sup>c</sup> Wei Wang,<sup>d</sup> Pingan Zhang,<sup>a</sup> Xinghui Liu,<sup>e</sup> Guosheng Gao,<sup>f</sup> Fang Liu,<sup>g</sup> Yingan Jiang,<sup>h</sup> Xiaoming Cheng,<sup>i</sup> Chengliang Zhu,<sup>a</sup> and Yuchen Xia<sup>c</sup>, Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors, *Emerging Microbes & Infections* Volume 9, 2020 - Issue 1 Pages 1123-1130 ,Received 16 Mar 2020, Accepted 11 May 2020, Published online: 31 May 2020)

Islam M.N.<sup>a,b</sup>, et al. 2021 (Mohammad Nazrul Islam,Khandkar Shaharina Hossain,Partha Protim Sarker,Jannatul Ferdous,Md. Abdul Hannan,Md. Masudur Rahman,Dinh-Toi Chu,Md. Jamal Uddin, Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure, *Phytotherapy Research* Volume 35, Issue 3, Pages 1329 – 1344)

ISO, 2004 (International Organisation for Standardisation. ISO 4730:2004. Oil of *Melaleuca*, terpinen-4-ol type (tea tree oil). International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland, 2004)

Jackson, A.L. and Loeb, L.A. 2001 (A L Jackson and L A Loeb, The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.*, 2001, 477, 7–21.)

Kabuba J. And Huberts R. 2009 (John Kabuba, And Robert Huberts, Steam extraction of essential oils: Investigation of process parameters, Volume87, Issue6 December 2009 Pages 915-920)

Goldman J.L. et al. 2014 (Julia L. Goldman,<sup>1,2</sup> Saad Sammani,<sup>1</sup> Carrie Kempf,<sup>1,4</sup> Laleh Saadat,<sup>1</sup> Eleftheria Letsiou,<sup>1</sup> Ting Wang,<sup>1,4</sup> Liliana Moreno-Vinasco,<sup>1</sup> Alicia N. Rizzo,<sup>1</sup> Jeffrey D. Fortman,<sup>2</sup> and Joe G. N. Garcia. Pleiotropic effects of interleukin-6 in a "two-hit" murine model of acute respiratory distress syndrome . Pulmonary Circulation.2014 Jun;4(2):280-8.)

Mechergui K. et al. 2010 (Kaouther Mechergui, José A Coelho, Maria C Serra, Sassia B Lamine, Sadok Boukhchina, Mohamed L Khouja, Essential oils of *Origanum vulgare* L. subsp. *glandulosum* (Desf.) letswaart from Tunisia: chemical composition and antioxidant activity, Journal of the Science of Food and Agriculture Volume90, Issue10 15 August 2010 Pages 1745-1749)

Malatova K. et al 2011 (Katarina Malatova<sup>a</sup>, Nicholas Hitimana<sup>b</sup>, Theodor Niyibizi<sup>b</sup>, James E. Simon<sup>c</sup>, H. Rodolfo Juliani, Optimization of harvest regime and post-harvest handling in geranium production to maximize essential oil yield in Rwanda, Industrial Crops and Products Volume 34, Issue 2, September 2011, Pages 1348-1352)

Kristýna Řebíčková et al 2020 (Kristýna Řebíčková, Tomáš Bajer, David Šilha, Karel Ventura & Petra Bajerová, Comparison of Chemical Composition and Biological Properties of Essential Oils Obtained by Hydrodistillation and Steam Distillation of *Laurus nobilis* L., Plant Foods for Human Nutrition volume 75, pages 495–504 (2020))

Kuhn et al. 2004 (Seema A. Kulkarni, Santhosh Kumar Nagarajan, Veena Ramesh, Velusamy Palaniyandi, S. Periyar Selvam, Thirumurthy Madhavan, Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein, Journal of Molecular Structure Volume 1221 Article number 128823)

Kulkarni S.A.<sup>a</sup>, et al. 2020 (Seema A. Kulkarni, Santhosh Kumar Nagarajan, Veena Ramesh, Velusamy Palaniyandi, S. Periyar Selvam, Thirumurthy Madhavan, Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein, Journal of Molecular Structure Volume 1221 Article number 128823)

Kumar A. et al. (2020) (Kumar A, Choudhir G, Shukla SK, Sharma M, Tyagi P, Bhushan A, Rathore M ,Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics Volume 39, 2021 - Issue 10.)

Lalla fatima Douiri et al. 2013 (Lalla fatima Douiri , Ahmed Boughdad , Omar Assobhei , Mohieddine Mourni, Chemical composition and biological activity of Allium sativum essential oils against Callosobruchus maculatus, IOSR Journal Of Environmental Science, Toxicology And Food Technology (IOSR-JESTFT) e-ISSN: 2319-2402,p- ISSN: 2319-2399. Volume 3, Issue 1 (Jan. - Feb. 2013), PP 30-36)

Li et al., 2005 (Shi-You Li<sup>1</sup>, Cong Chen, Hai-Qing Zhang, Hai-Yan Guo, Hui Wang, Lin Wang, Xiang Zhang, Shi-Neng Hua, Jun Yu, Pei-Gen Xiao, Rong-Song Li, Xuehai Tan, Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus, Antiviral Res., 67 (1) (2005), pp. 18-23)

Li et al., 2018 (Run-Ze Li, Xing-Xing Fan, Fu-Gang Duan, Ze-Bo Jiang, Hu-Dan Pan, Lian-Xiang Luo, Yan-Ling Zhou, Ying Li, Ying-Jia Yao, Xiao-Jun Yao, Elaine Lai-Han Leung & Liang Liu, Proscillaridin A induces apoptosis and suppresses non-small-cell lung cancer tumor growth via calcium-induced DR4 upregulation, Cell Death Dis., 9 (2018), p. 696)

Liu et al., 2021 (Hongbo Liu , Fei Ye, Qi Sun , Hao Liang , Chunmei Li , Siyang Li , Roujian Lu , Baoying Huang , Wenjie Tan , Luhua Lai , Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro, J Enzyme Inhib Med Chem. 2021 Dec;36(1):497-503.)

Loizzo, M. R et al. 2008 (Monica R Loizzo<sup>1</sup>, Antoine M Saab, Rosa Tundis, Giancarlo A Statti, Francesco Menichini, Ilaria Lampronti, Roberto Gambari, Jindrich Cinatl, Hans Wilhelm Doerr, Phytochemical Analysis and in Vitro Antiviral Activities of the Essential Oils of Seven Lebanon Species, Chem. Biodivers. 2008, 5(3), 461–470.)

Mara Teles A. et al. 2019 (Amanda Mara Teles, Taynan Dulce da Silva Rosa, Adenilde Nascimento Mouchrek, Ana Lucia Abreu-Silva, Kátia da Silva Calabrese, and Fernando Almeida-Souza, Cinnamomum zeylanicum, Origanum vulgare, and Curcuma longa Essential

Oils: Chemical Composition, Antimicrobial and Antileishmanial Activity, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine vol. 2019, Article ID 2421695, 12 pages, 2019)

M. M. Reicks & D. Crankshaw 1993 (M. M. Reicks & D. Crankshaw, Effects of D-limonene on hepatic microsomal monooxygenase activity and paracetamol-induced glutathione depletion in mouse, Xenobiotica the fate of foreign compounds in biological systems Volume 23, 1993 - Issue 7 Pages 809-817)

M.J.Jordán et al 2006(M.J.Jordán<sup>a</sup>,R.M.Martínez<sup>a</sup>,K.L.Goodner<sup>b</sup>,E.A.Baldwin<sup>b</sup>,J.A.Sotomayor<sup>a</sup>, Seasonal variation of *Thymus hyemalis* Lange and Spanish *Thymus vulgaris* L. essential oils composition, Industrial Crops and Products Volume 24, Issue 3, November 2006, Pages 253-263

Mantovani, A. 2005 (Alberto Mantovani, Cancer: inflammation by remote control, Nature, 2005, 435, 752–753.)

Maryam Akhbari et al. (2018) (Maryam Akhbari, Saeed Masoum, Fahimeh Aghababaei & Sepideh Hamed, Optimization of microwave assisted extraction of essential oils from Iranian Rosmarinus officinalis L. using RSM, Journal of Food Science and Technology volume 55, pages2197–2207 (2018)

Masango, P. 2005 (P. Masango, Cleaner production of essential oils by steam distillation, J. Clean Prod., 2005, 13, 833–839)

Massi et al., 2017 (Alessandro Massi, Olga Bortolini, Daniele Ragno, Tatiana Bernardi, Gianni Sacchetti, Massimo Tacchini, Carmela De Risi, Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents, Molecules, 22 (8) (2017), p. 1270)

McCord JM et al. (2020) (McCord JM, Hybertson BM, Cota-Gomez A, Gao B, Nrf2 activator PB125<sup>®</sup> as a potential therapeutic agent against COVID-19. bioRxiv:2020.2005.2016.099788.)

Michael Letko et al. 2020 (Michael Letko, Andrea Marzi & Vincent Munster, Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses, Nat. Microbiol. 2020, 5, 562–569)

Mohammad Reza Morshedloo et al. 2018 (Mohammad Reza Morshedloo<sup>a</sup>,Seyed AlirezaSalami<sup>b</sup>,VahidehNazeri<sup>b</sup>,FilippoMaggi<sup>c</sup>,LyleCraker<sup>d</sup>, Essential oil profile of oregano

(*Origanum vulgare* L.) populations grown under similar soil and climate conditions, Industrial Crops and Products Volume 119, 1 September 2018, Pages 183-190)

Mohammad-Taghi Golmakani, and Mahsa Moayyedi 2015 (Mohammad-Taghi Golmakani, Mahsa Moayyedi, Comparison of heat and mass transfer of different microwave-assisted extraction methods of essential oil from Citrus limon (Lisbon variety) peel, FOOD SCIENCE & NUTRITION Volume3, Issue6 November 2015 Pages 506-518)

Mustafa Ulasli et al. 2014 (Mustafa Ulasli<sup>1</sup>, Serdar A Gurses, Recep Bayraktar, Onder Yumrutas, Serdar Oztuzcu, Mehri Igci, Yusuf Ziya Igci, Ecir Ali Cakmak, Ahmet Arslan, The effects of Nigella sativa (Ns), Anthemis hyalina (Ah) and Citrus sinensis (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family, Molecular Biology Reports volume 41, pages1703–1711 (2014)

N.Benkeblia 2004 (N.Benkeblia, Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions (*Allium cepa*) and garlic (*Allium sativum*), LWT - Food Science and Technology Volume 37, Issue 2, March 2004, Pages 263-268)

Nagoor Meeran M.F.<sup>a</sup> et al. 2021 (M.F.Nagoor Meeran<sup>a</sup>,A.Seenipandi<sup>a</sup>,HayateJaved<sup>b</sup>,CharuSharma<sup>c</sup>,Hebaallah MamdouhHashiesh<sup>a</sup>,Sameer N.Goyal<sup>d</sup>,Niraj KumarJha<sup>e</sup>,ShreeshOjha<sup>a</sup>, Can limonene be a possible candidate for evaluation as an agent or adjuvant against infection, immunity, and inflammation in COVID-19?, Heliyon Volume 7, Issue 1 Article number e05703)

Nancy Safwat Younis 2020 (Nancy Safwat Younis, D-Limonene mitigate myocardial injury in rats through MAPK/ERK/NF-κB pathway inhibition, Korean J. Physiol. Pharmacol. 2020; 24(3): 259-266. Published online: 1 May 2020)

NGO THI TO QUYEN et al. 2020 (NGO THI TO QUYEN, NGUYEN THI NGOC QUYEN , HUYNH THI KIEU LINH , THUY TRANG LE NGOC , HOANG LE TUAN ANH , NGUYEN HONG KHOI NGUYEN, THIEN HIEN TRAN, HUYNH NGOC THANH TAM and MAI HUYNH CANG, Essential Oil from Lemon (*Citrus aurantifolia*) Grown in Ben Tre Province, Vietnam: Condition Extraction, Chemical Composition and Antibacterial Properties, Asian Journal of Chemistry Volume 32, Issue 4, Pages 965 – 969,2020)

Oussalah, M et al. 2007 (Mounia Oussalah,Stéphane Caillet,Linda Saucier,Monique Lacroix, Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria: E. coli O157: H7, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus and Listeria monocytogenes. Food Control., 2007, 18, 414–420))

Panikar S. et al. 2021 (Sukanya Panikar ,Gunasekaran Shoba , Muthukrishnan Arun , Jesudass Joseph Sahayarayan, A Usha Raja Nanthini,Arunachalam Chinnathambi, Sulaiman A Alharbi, Omaira Nasif, Hak-Jae Kim, Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (M<sup>pro</sup>) with pharmacokinetics and toxicological properties, *Journal of Infection and Public Health* Volume 14, Issue 5, Pages 601 – 610)

Patel VJ et al. (2018) (Patel VJ, Biswas Roy S, Mehta HJ, Joo M, Sadikot RT, Alternative and natural therapies for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Biomed Res Int 2018;2476824)

Patne, T. et al 2020 (Patne, T.;Mahore, J.; Tokmurke, P., Inhalation of essential oils: Could be adjuvant therapeutic strategy for Covid-19, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research ; 11(9):4095-4103, 2020.

Patrizia A. d'Alessio et al. 2014 (Patrizia A d'Alessio<sup>1</sup>, Jean-François Bisson, Marie C Béné, Anti-Stress Effects of d-Limonene and Its Metabolite Perillyl Alcohol, Rejuvenation Research Vol. 17, No. 2 Original Articles 16 Apr 2014)

Pedersen, Anette et al. 2010 (Anette Pedersen , Robert Zachariae, Dana H Bovbjerg, Influence of psychological stress on upper respiratory infection-a meta-analysis of prospective studies, Psychosomatic Medicine: October 2010 - Volume 72 - Issue 8 - p 823-832)

Perry, N. and Perry, E. 2006 (Nicolette Perry and Elaine Perry, Aromatherapy in the management of psychiatric disorders. CNS drugs, 2006, 20, 257-280.)

Prabodh Satyal et al. 2017 (Prabodh Satyal,Jonathan D. Craft,Noura S. Dosoky and William N. Setzer The Chemical Compositions of the Volatile Oils of Garlic (*Allium sativum*) and Wild Garlic (*Allium vineale*), *Foods* 2017, 6(8), 63;

Quassinti, L et al. 2013 (Luana Quassinti, Giulio Lupidi, Filippo Maggi, Gianni Sagratini, Fabrizio Papa, Sauro Vittori, Armandodoriano Bianco, Massimo Bramucci, Antioxidant and antiproliferative activity of *Hypericumhircinum* L. subsp. *majus* (Aiton) N. Robson essential oil. *Nat. Prod. Res.*, 2013, 27, 862–868.)

Rahman, M. T. 2020 (Rahman, M. T., Potential Benefits of Combination of *Nigella Sativa* and Zn Supplements to Treat COVID-19, . *Herb. Med.* 2020, 23, 100382.)

Rathinavel et al., 2020 (Thirumalaisamy Rathinavel, Murugan Palanisamy, Srinivasan Palanisamy, Arjunan Subramanian, Selvankumar Thangaswamy, Phytochemical 6-Gingerol- A promising Drug of choice for COVID-19, *Int. J. Adv. Sci. Eng.*, 6 (4) (2020), pp. 1482-1489)

Ravi Philip Rajkumar 2020 (Ravi Philip Rajkumar, COVID-19 and mental health: a review of the existing literatura, *Asian Journal of Psychiatry* Volume 52, August 2020, 102066)

Ribeiro A. et al. 2012(AlisonRibeiro<sup>a</sup>,VivianeFerraz-de-Paula<sup>a</sup>,Milena L.Pinheiro<sup>a</sup>,Luana B.Vitoretto<sup>b</sup>,Domenica P.Mariano-Souza<sup>c</sup>,Wanderley M.Quinteiro-Filho<sup>a</sup>,Adriana T.Akamine<sup>a</sup>,Vinícius I.Almeida<sup>a</sup>,JoãoQuevedo<sup>d</sup>,FelipeDal-Pizzol<sup>d</sup>,Jaime E.Hallak<sup>e</sup>,Antônio W.Zuardi<sup>e</sup>,José A.Crippa<sup>e</sup>,JoãoPalermo-Neto, Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor, *European Journal of Pharmacology* Volume 678, Issues 1–3, 5 March 2012, Pages 78-85)

Rose P. et al. 2018 (Peter Rose, Philip Keith Moore, Yi-Zhun Zhu, Garlic and Gaseous Mediators, *Trends Pharmacol. Sci.*, 39 (2018), pp. 624-634)

Saha et al. 2016 (Supradip Saha, Suresh Walia, Aditi Kundu, Khushbu Sharma, Jashbir Singh, Brijesh Tripathi and Archana Raina, Compositional and functional difference in cumin (*Cuminum cyminum*) essential oil extracted by hydrodistillation and SCFE, *Cogent Food & Agriculture* (2016), 2: 1143166)

Salim & Nouredine, 2020 (Salim, B., & Nouredine, M. (Identification of compounds from *Nigella sativa* as new potential inhibitors of 2019 novel coronasvirus (COVID-19): Molecular docking study. *ChemRxiv*, 03(31), 1– 12)

Sanz Bascuñana E. s.f. (Enrique Sanz Bascuñana Aromaterapia, de la magia a la certeza científica)

Sampangi-Ramaiah et al., 2020 ( Sampangi-Ramaiah, Megha Hastantram, Vishwakarma, Ram, Shaanker, R. Uma , Molecular docking analysis of selected natural products from plants for inhibition of SARS-CoV-2 main protease, Curr. Sci., 118 (7) (2020), pp. 1087-1092)

Sardari S.<sup>a</sup>,et al. 2021 (Saeed Sardari, Ahmadreza Mobaiend , Leila Ghassemifard , Koorosh Kamali , Narjes Khavasi, Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with covid19: A randomized clinical trial, Journal of Advances in Medical and Biomedical Research Volume 29, Issue 133, Pages 83 – 91)

Satoshi Kodama(et al.) 2014 (Satoshi Kodama,Butree Thawatchaipracha,Hidetoshi Sekiguchi, Enhancement of Essential Oil Extraction for Steam Distillation by DBD Surface Treatment, Plasma process and polymers Volume11, Issue 2 February 2014 Pages 126-132)

Senthil Kumar K.J.<sup>a</sup>, et al. 2020 ( K. J. Senthil Kumar,M. Gokila Vani,Chung-Shuan Wang,Chia-Chi Chen,Yu-Chien Chen,Li-Ping Lu,Ching-Hsiang Huang,Chien-Sing Lai And Sheng-Yang Wang, Geranium and lemon essential oils and their active compounds downregulate angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain, in epithelial cells, Plants Volume 9, Issue 6, Pages 1 – 12 Article number 770)

Sharma A.D. and Kaur I. 2020 (Arun Dev Sharma and Inderjeet Kaur,Jensenone from eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection, Research & Reviews in Biotechnology & Biosciences ,Volume: 7, Issue: 1, Year: 2020 PP: 59-66)

Sharma A.D. and Kaur I. 2020 (Arun Dev Sharma and Inderjeet Kaur, Eucalyptol (1,8 cineole) from Eucalyptus Essential Oil a Potential Inhibitor of COVID 19 Corona Virus Infection by Molecular Docking Studies, Preprints 2020, 2020030455)

Shuai et al (2006) (Shuai Chen<sup>1</sup>, Haibin Luo, Lili Chen, Jing Chen, Jianhua Shen, Weiliang Zhu, Kaixian Chen, Xu Shen, Hualiang Jiang, An overall picture of SARS coronavirus (SARS-CoV) genome-encoded major proteins: structures, functions and drug development, Current Pharmaceutical Design, Volume 12, Number 35, 2006, pp. 4539-4553(15))



Shyh-Ming Tsao & Mei-Chin Yin 2001 (Shyh-Ming Tsao & Mei-Chin Yin, In-vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and Chinese leek oils JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY Volume 50, Issue 7)

Sidra Yasmin et al. 2020 (Yasmin S.<sup>a</sup>, Nawaz M.<sup>a</sup>, Anjum A.A.<sup>a</sup>, Ashraf K.<sup>b</sup>, Basra M.A.R.<sup>c</sup>, Mahmood A.<sup>a</sup>, Khan I.<sup>a</sup>, Malik F.<sup>a</sup>, Phytochemical Analysis and In Vitro Activity of Essential Oils of Selected Plants against Salmonella enteritidis and Salmonella gallinarum of Poultry Origin, *Pakistan Veterinary Journal Open Access* Volume 40, Issue 2, Pages 139 – 144, 2020)

Silva et al. 2020 (Silva J, Figueiredo P, Byler K, Setzer W, Essential oils as antiviral agents. Potential of essential oils to treat SARS-CoV-2 infection: an in-silico investigation, *IJMS* Volume 21 Issue 10)

Sohaib Ashraf et al. 2020. (Sohaib Ashraf, Shoaib Ashraf, Moneeb Ashraf, Muhammad Ahmad Imran, Larab Kalsoom, Uzma Nasim Siddiqui, Iqra Farooq, Zaighum Habib, Sidra Ashraf, Muhammad Ghufuran, Muhammad Kiwan Akram, Nighat Majeed, Zain-ul-Abdin, Rutaba Akmal, Sundas Rafique, Khawar Nawaz, Muhammad Ismail K Yousaf, Sohail Ahmad, Muhammad Sarmad Shahab, Muhammad Faisal Nadeem, Muhammad Azam, Hui Zheng, Amber Malik, Mahmood Ayyaz, Talha Mahmud, Qazi Abdul Saboor, Ali Ahmad, Muhammad Ashraf, Mateen Izhar Shaikh Zayed, Abubakar Hilal, Arz Muhammad, Zeeshan Shaukat, Ayesha Khaqan, Kanwal Hayat, Shahroze Arshad, Muhammad Hassan, Abeer-bin-Awais, Ammara Ahmad, Tayyab Mughal, Abdur Rehman Virk, Muhammad Umer, Muhammad Suhail, Sibgha Zulfiqar, Saulat Sarfraz, Muhammad Imran Anwar, Ayesha Humayun, R A Khokhar, S Siddique, Honey and Nigella sativa against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial, medRxiv. )

Storz, P. 2005 (Peter Storz, Reactive oxygen species in tumor progression. *Front. Biosci.*, 2005, 10, 1881–1896)

T H Tran et al 2020 (T H Tran<sup>1</sup>, T C Q Ngo<sup>1</sup>, T P Dao<sup>1</sup>, Nguyen P T N<sup>1</sup>, T N Pham<sup>1</sup>, T D Nguyen<sup>1,4</sup>, H T K Linh<sup>5</sup>, N H Nguyen<sup>6</sup> and M H Cang, Optimizatoin of Microwave-assisted

extraction and compositional determination of essential oil from leaves of *Eucalyptus globulus*, IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Volume 736, Engineering Science and Technology

Tallei et al., 2020 (Tallei TE, Tumilaar SG, Niode NJ, Fatimawali F, Kepel BJ, Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and spike (S) glycoprotein inhibitors: a molecular docking study. Preprints 2020: 2020040102.)

Teixeira de Souza Junior E. et al. 2020 (Edgar Teixeira de Souza Junior, Leandro Martins Siquiera, Rafael Nolibos Almeida, Aline Machado Lucas, Caroline Garcia Finkler da Silva, Eduardo Cassel, Rubem Mário Figueiró Vargas, Comparison of Different Extraction Techniques of *Zingiber officinale* Essential Oil, Biological and Applied Sciences Braz. Arch. Biol. Technol. 63 2020

Thi Phuong Thuy B. et al. 2020 (Bui Thi Phuong Thuy, Tran Thi Ai My, Nguyen Thi Thanh Hai, Le Trung Hieu, Tran Thai Hoa, Huynh Thi Phuong Loan, Nguyen Thanh Trie, Tran Thi Van Anh, Phan Tu Quy, Pham Van Tat, Nguyen Van Hue, Duong Tuan Quang\*, Nguyen Tien Trung, Vo Thanh Tung, Lam K. Huynh, and Nguyen Thi Ai Nhung ,Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil, ACS Omega 2020, 5, 14, 8312–8320 Publication Date: March 31, 2020)

Tiralongo et al. 2011 (Tiralongo E, Wee S, Lea R, Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. BMC Complement Altern Med. 2011; 11:6)

Tsimogiannis D. and Oreopoulou V. 2018 (Tsimogiannis D. and Oreopoulou V. A kinetic study of essential oil components distillation for the recovery of carvacrol rich fractions, Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants Volume 9, Pages 117 – 123 May 2018)

Usachev et al. 2013 (Evgeny V. Usachev, Oleg V. Pyankov, Olga V. Usacheva, Igor E. Agranovski, Antiviral activity of tea tree and eucalyptus oil aerosol and vapour, Journal of Aerosol Science Volume 59, May 2013, Pages 22-30)

Valtcho D. Zheljazkov et al. 2012 (Valtcho D. Zheljazkov, Tess Astatkie, and Vicki Schlegel Distillation Time Changes Oregano Essential Oil Yields and Composition but Not the

Antioxidant or Antimicrobial Activities, HortScience Page Count: 777–784 Volume 47: Issue 6)

Vítor H.Rodrigues<sup>a</sup> et al. 2021 (Vítor H.Rodrigues<sup>a</sup>,Marcelo M.R.de Melo<sup>a</sup>,VicoTenberg<sup>ab</sup>,RuiCarreira<sup>c</sup>,InêsPortugal,<sup>a</sup>Carlos M.Silva,Similarity analysis of essential oils and oleoresins of *Eucalyptus globulus* leaves produced by distinct methods, solvents and operating conditions, Industrial Crops and Products Volume 164, June 2021, 113339)

Wang, Z. and Yang, L. 2021 (Zhonglei Wang , Liyan Yang, Chinese herbal medicine: Fighting SARS-CoV-2 infection on all fronts, Journal of Ethnopharmacology Volume 270, Article number 113869)

Winnicka et al. K, 2010 (Katarzyna Winnicka , Krzysztof Bielawski, Anna Bielawska, Wojciech Miltky, Dual effects of ouabain, digoxin and proscillaridin A on the regulation of apoptosis in human fibroblasts, Nat. Prod. Res., 24 (2010), pp. 274-285)

Wińska K. et al. 2019 (Katarzyna Wińska,Wanda Mączka,Jacek Łyczko,Małgorzata Grabarczyk,Anna Czubaszek and Antoni Szumny, Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative?, Journals Molecules Volume 24 Issue 11)

X.-M.Li et al 2009 (X.-M.Li<sup>a</sup>S.,L.Tian<sup>a</sup>Z. C.Pang<sup>a</sup>J.,Y.Shi<sup>b</sup>Z.,S.Feng<sup>c</sup>Y.,M.Zhang<sup>a</sup>, Extraction of *Cuminum cyminum* essential oil by combination technology of organic solvent with low boiling point and steam distillation, Food Chemistry Volume 115, Issue 3, 1 August 2009, Pages 1114-1119)

Y.C.Wong et al. 2014 (Y.C.Wong, M. Y. Ahmad-Mudzaqqir and W.A. Wan-Un, Extraction of Essential Oil from Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY 2014, Vol. 30, No. (1): Pg. 37-47)

YABRIR, B.<sup>a</sup> et al. 2021 (B. Yabrir,A. Belhassan,T. Lakhliifi,G. Salgado M., M. Bouachrine, P. Munoz C.,L. Gerli C.,R. Ramirez T., Minor composition compounds of algerian herbal medicines as inhibitors of sars-cov-2 main protease: Molecular docking and admet properties prediction, Journal of the Chilean Chemical Society Volume 65, Issue 1 , Pages 5067-5074)

Yadalam P.K., et al. 2021 (Pradeep Kumar Yadalam, Kalaivani Varatharajan, K. Rajapandian, Priyanka Chopra, Deepavalli Arumuganainar, Thilgavathi Nagarathnam, Honglae Sohn, and Thirumurthy Madhavan, Antiviral Essential Oil Components Against SARS-CoV-2 in Pre-procedural Mouth Rinses for Dental Settings During COVID-19: A Computational Study, Frontiers in Chemistry Volume 929 Article number 642026)

Yuko Tsunetsugu & Keita Ishibashi 2019 (Yuko Tsunetsugu & Keita Ishibashi, Heart rate and heart rate variability in infants during olfactory stimulation, Annals of Human Biology Volume 46, 2019 - Issue 4: Special Issue: The Human Biology of Japan.

Yun J. 2014 (Jaesuk Yun, Limonene inhibits methamphetamine-induced locomotor activity *via* regulation of 5-HT neuronal function and dopamine release, Phytomedicine Volume 21, Issue 6, 15 May 2014, Pages 883-887)

Zeleeuw D. and Gebremariam A. 2018 (Demis Zeleeuw and Amha Gebremariam, Optimization of Extraction and Pharmacological Activities of Essential Oil from Black Cumin (*Nigella sativa* L.) Seeds using Clevenger Distillation, Current Research in Chemistry, 10: 1-9)

Zhou L.<sup>a</sup> et al. 2021 (Lijun Zhou, Jiajia Li, Qingbo Kong, Siyuan Luo, Jie Wang, Shiling Feng, Ming Yuan, Tao Chen, Shu Yuan and Chunbang Ding, Chemical composition, antioxidant, antimicrobial, and phytotoxic potential of *Eucalyptus grandis* × *E. urophylla* leaves essential oils, Molecules Volume 26, Issue 52021 Article number 1450)

Farmacopea Europea (2019)

Real Farmacopea Española (2011)

(<https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2015/5/5/84278.pdf>). (s.f.)

[https://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/portal/documents/20151/1256808/albar\\_dinal\\_octubre\\_2016.pdf/de6ce299-c753-2f61-fb5b-4861084afe5b?t=1484300459000](https://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/portal/documents/20151/1256808/albar_dinal_octubre_2016.pdf/de6ce299-c753-2f61-fb5b-4861084afe5b?t=1484300459000)(s.f.)

<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tomillo-13083626>(s.f.)

<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tomillo-13083626> (s.f.)

Rae (s.f.) <https://dle.rae.es/lim%C3%B3n>

<http://www.esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/13448.pdf>

<https://tiendahusqvarna.com/blog/sambucus-nigra/>

<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2009/8/31/40074.pdf>

[www.dc361.4shared.com](http://www.dc361.4shared.com)

<https://quimicafacil.net/manual-de-laboratorio/aceites-esenciales-hidrodestilacion/>

<http://elpequenoagroindustrial.blogspot.com/2014/07/extraccion-de-aceite-prensado.html#:~:text=Se%20realiza%20a%20trav%C3%A9s%20de,depende%20de%20la%20presi%C3%B3n%20ejercida.>

**5.ANEXO BIBLIOGRAFICO**

#	Referencia	Año	Título	Autor	Publicación	Enlace
1.	Abdul-Majeed A. et al. (2013).	2013	Extraction of Oil from Eucalyptus Camadulensis Using Water Distillation Method	Basma A. Abdul-Majeed Asrar A. Hassan Badoor M. Kurji	Method. Iraqi Journal of Chemical and Petroleum Engineering, 14(2), 7-12.	<a href="https://ijcpe.uobaghdad.edu.iq/index.php/ijcpe/article/view/308">https://ijcpe.uobaghdad.edu.iq/index.php/ijcpe/article/view/308</a>
2.	Abouelatta A.M et al 2021	2021	The Effect of Air Drying and Extraction Methods on the Yield and Chemical Composition of Geranium (Pelargonium graveolens L.'Hér) Essential Oils	Ahmed Mohamed Abouelatta  Sahar Ibrahim Ahmed  Hisham Moustafa El-Zun	American Journal of Applied and Industrial Chemistry  2021; 5(1): 17-21  <a href="http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ajaic">http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ajaic</a>  doi: 10.11648/j.ajaic.20210501.13  American Journal of Applied and Industrial Chemistry	<a href="https://www.researchgate.net/publication/350739592_The_Effect_of_Air_Drying_and_Extraction_Methods_on_the_Yield_and_Chemical_Composition_of_Geranium_Pelargonium_graveolens_L'Hér_Essential_Oils">https://www.researchgate.net/publication/350739592_The_Effect_of_Air_Drying_and_Extraction_Methods_on_the_Yield_and_Chemical_Composition_of_Geranium_Pelargonium_graveolens_L'Hér_Essential_Oils</a>

					<p>2021; 5(1): 17-21</p> <p><a href="http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ajaic">http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ajaic</a></p> <p>doi: 10.11648/j.ajaic.20210501.13</p> <p>American Journal of Applied and Industrial Chemistry</p> <p>2021; 5(1): 17-21</p> <p>doi: 10.11648/j.ajaic.20210501.13</p>	
3.	Ahmad A. et al (2013).	(2013)	A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb.	Aftab Ahmad, Asif Husain, Mohd Mujeeb, Shah Alam Khan, Abul Kalam Najmi, Nasir Ali Siddique, Zoheir A. Damanhour, and Firoz Anwar	Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 3(5), 337–352. <a href="https://doi.org/10.1016/S221-">https://doi.org/10.1016/S221-</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642442/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642442/</a>

					1691(13)60075-1	
4.	Ribeiro A. et al. 2012	2012	Cannabidiol, a non-psychootropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor	AlisonRibeiro <sup>a</sup> VivianeFerraz-de-Paula <sup>a</sup> Milena L.Pinheiro <sup>a</sup> Luana B.Vitoretti <sup>b</sup> Domenica P.Mariano-Souza <sup>c</sup> Wanderley M.Quinteiro-Filho <sup>a</sup> Adriana T.Akamine <sup>a</sup> Vinícius I.Almeida <sup>a</sup> JoãoQuevedo <sup>d</sup> FelipeDal-Pizzol <sup>d</sup> Jaime E.Hallak <sup>e</sup> Antônio W.Zuardi <sup>e</sup> José A.Crippa <sup>e</sup> JoãoPalermo-Neto	European Journal of Pharmacology Volume 678, Issues 1–3, 5 March 2012, Pages 78-85	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299912000052">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299912000052</a>
5.	Mara Teles A. et	2019	Cinnamomum zeylanicum, Orig	Amanda Mara Teles, Taynan	Evidence-Based Complementary	<a href="https://www.hindawi.c">https://www.hindawi.c</a>



	al 2019		anum vulgare, and Curcuma longa Essential Oils: Chemical Composition, Antimicrobial and Antileishmanial Activity	Dulce da Silva Rosa, Adenilde Nascimento Mouchrek, Ana Lucia Abreu- Silva, Kátia da Silva Calabrese, and Fe rnando Almeida- Souza	and Alternative Medicine vol. 2019, Article ID 2421695, 12 pages, 2019. <a href="https://doi.org/10.1155/2019/2421695">https://doi.org/10.1155/2019/2421695</a>	om/journals /ecam/2019 /2421695/
6.	Gedikoğlu A.et al. 2019	2019	Evaluation of Thymus vulgaris and Thy mbra spicata essential oils and plant extracts for chemical composition, antioxidant, and antimicrobial properties	Ayça Gedikoğlu , Müne vver Sökmen , Ayşe Çivit	Food science & nutrition Volume7, Issue5 May 2019 Pages 1704-1714	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31139383/">https://pub med.ncbi.nlm.nih.gov/31139383/</a>
7.	Bachir, R.G. and Benali, M. 2012	2012	Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of Eucalyptus globulus against	Raho G Bachir and M Benali	Asian Pac. J. Trop. Biomed., 2012, 2, 739– 742.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609378/">https://ww w.ncbi.nlm. nih.gov/pmc /articles/PM C3609378/</a>

			Escherichia coli and Staphylococcus aureus.			
8.	Amina B. and Rachida A. 2013	2013	Molecular composition and antibacterial effect of essential oil of Nigella sativa	Bessedik Amina Allem Rachida	African Journal of Biotechnology Vol. 12(20), pp. 3006-3012, 15 May, 2013 DOI: 10.5897/AJB2013.12070	<a href="https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/131617">https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/131617</a>
9.	Bourgou S. et al. 2012	2012	Changes of Peel Essential Oil Composition of Four Tunisian Citrus during Fruit Maturation	Soumaya Bourgou, Fatma Zohra Rahali, Iness Ourghemmi, and Moufida Saïdani Tounsi	The Scientific World Journal Volume 2012 1 January 2012 Article number 528593	<a href="https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/528593/">https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/528593/</a>
10.	Burt, S. 2004	2004	Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review.	Sara Burt	Int. J. Food Microbiol., 2004, 94, 223–253	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246235/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246235/</a>
11.	Castanon, J.I.R. 2007	2007	History of the use of antibiotic	J I R Castanon	Poult. Sci., 2007, 86, 2466–2471.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246235/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246235/</a>

			as growth promoters in European poultry feeds.			m.nih.gov/17954599/
12.	Cavar, S. et al. 2012	2012	Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of essential oil of <i>Artemisia annua</i> L. from Bosnia.	Sanja Ćavar, Milka Maksimović, Danijela Vidic, Adisa Parić	Ind. Crops Prod., 2012, 37, 479–485.	<a href="https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-5643c8e8-fbdf-36a9-a6c7-24f2e007d228">https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-5643c8e8-fbdf-36a9-a6c7-24f2e007d228</a>
13.	Chen L. et al. 2006	2006	Binding interaction of quercetin-3- $\beta$ -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: structure–activity relationship studies reveal salient pharmacophore features	Lili Chen, Jian Li, Cheng Luo, Hong Liu, Weijun Xu, Gang Chen, Oi Wah Liew, Weiliang Zhu, Chum Mok Puah, Xu Shen, Hualiang Jiang	Bioorg. Med. Chem., 14 (24) (2006), pp. 8295–8306	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046271/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046271/</a>

14.	Costa E.M. et al. 2019	2019	Heart failure drug proscillaridin A targets MYC overexpressing leukemia through global loss of lysine acetylation	Elodie M. Da Costa, Gregory Armaos, Gabrielle McInnes, Annie Beaudry, Gaël Moquin- Beaudry, Virginie Bertrand- Lehouillier, Maxime Caron, Chantal Richer, Pascal St-Onge, Jeffrey R. Johnson, Nevan Krogan, Yuka Sai, Michael Downey, Moutih Rafei, Meaghan Boileau, Kolja Eppert, Ema Flores-Díaz, André Haman, Trang Hoang, Daniel Sinnett, Christian Beauséjour, Serge McGraw & Noël J.-M. Raynal	J. Exp. Clin. Canc. Res., 38 (2019), p. 251	<a href="https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-019-1242-8">https://jeccr .biomedcent ral.com/arti cles/10.1186 /s13046- 019-1242-8</a>
-----	---------------------------	------	---	---	---	--

15.	Zezelew D. and Gebremariam A. 2018	2018	Optimization of Extraction and Pharmacological Activities of Essential Oil from Black Cumin ( <i>Nigella sativa</i> L.) Seeds using Clevenger Distillation	Demis Zezelew and Amha Gebremariam	Current Research in Chemistry, 10: 1-9.	<a href="https://scialert.net/fulltext/?doi=crc.2018.1.9">https://scialert.net/fulltext/?doi=crc.2018.1.9</a>
16.	Cassel E. et al. 2009	2009	Steam distillation modeling for essential oil extraction process	E.Cassel <sup>a</sup> , R.M.F. Vargas <sup>a</sup> , N.Martinez <sup>b</sup> , D.Lorenzo <sup>b</sup> , E.Dellacassa	Industrial Crops and Products Volume 29, Issue 1, January 2009, Pages 171-176	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669008000861">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669008000861</a>
17.	Teixeira de Souza Junior E. et al. 2020	2020	Comparison of Different Extraction Techniques of Zingiber officinale Essential Oil	Edgar Teixeira de Souza Junior Leandro Martins Siquiera Rafael Nolibos Almeida Aline Machado Lucas Caroline Garcia Finkler da Silva	Biological and Applied Sciences Braz. Arch. Biol. Technol. 63 2020	<a href="https://www.scielo.br/j/babt/a/FDzjVn5LrThx59hKjv9LK7d/abstract/?lang=en">https://www.scielo.br/j/babt/a/FDzjVn5LrThx59hKjv9LK7d/abstract/?lang=en</a>

				Eduardo Cassel Rubem Mário Figueiró Vargas		
18.	Elaissi, A. et al. 2012	2012	Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities.	Ameur Elaissi, Zyed Rouis, Nabil Abid Ben Salem, Samia Mabrouk, Youssef ben Salem, Karima Bel Haj Salah, Mahjoub Aouni, Farhat Farhat, Rachid Chemli, Fethia Harzallah- Skhiri, Mohamed Larbi Khouja	BMC Complement. Altern. Med., 2012, 12, 81.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2742534/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2742534/</a>
19.	Elyemni M. <sup>a</sup> et al. 2019	2019	Extraction of Essential Oils of Rosmarinus officinalis L. by Two Different Methods: Hydrodistillation and Microwave Assisted Hydrodistillation	Majda Elyemni, Bouchra Louaste, Imane Nechad, Taha Elkamli, Abdelhak Bouia, Mustapha Taleb, Mahdi Chaouch, and No ureddine Eloutassi	Scientific World Journal Volume 2019 Article number 3659432	<a href="https://www.hindawi.com/journals/tswj/2019/3659432/">https://www.hindawi.com/journals/tswj/2019/3659432/</a>
20.	Giamarell	2020	Complex	Evangelos	Cell host and	<a href="https://ww">https://ww</a>

	os- Bourboulis E.J. et al. 2020		Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure	J.Giamarellos- Bourboulis <sup>1</sup> Mihai G.Netea <sup>3</sup> NikolettaRovina <sup>4</sup> KarolinaAkinosogl ou <sup>5</sup> AnastasiaAntonia dou <sup>1</sup> NikolaosAntonak os <sup>1</sup> GeorgiaDamoraki 1 TheologiaGkavogi anni Maria- EvangeliaAdami <sup>1</sup> ParaskeviKatsaou nou <sup>6</sup> MariaNtaganou <sup>4</sup> MagdaliniKyriako poulou <sup>4</sup> GeorgeDimopoul os <sup>7</sup> IoannisKoutso dimitropoulos <sup>8</sup> DimitriosVelissari s <sup>5</sup>	microbe  Volume 27, Issue 6, 10 June 2020, Pages 992-1000.	w.sciencedir ect.com/scie nce/article/ pii/S193131 2820302365
--	--	--	---	--	--	---

				<p>Panagiotis Koufargyris<sup>1</sup></p> <p>Athanassios Karageorgos<sup>1</sup></p> <p>Konstantina Katrinji<sup>1</sup></p> <p>Vasileios Lekakis<sup>1</sup></p> <p>Mihaela Lupse<sup>9</sup></p> <p>Antigone Kotsaki<sup>1</sup></p> <p>George Renieris<sup>1</sup> D</p> <p>anai Theodoulou<sup>4</sup></p> <p>Vassiliki Panou<sup>4</sup> Ev</p> <p>angelia Koukaki<sup>4</sup></p> <p>Nikolaos Koulouris<sup>4</sup></p> <p>Charalambos Gogos<sup>5</sup></p> <p>Antonia Koutsoukou.</p>		
21.	Fallah, M.S. <sup>a</sup> , et al. 2021	2021	Molecular docking investigation of antiviral herbal compounds as potential inhibitors of sars-cov-2 spike	<p>Mahdi Soleyman Fallah ,</p> <p>Mohammad Bayati , Ali Najafi , Esmael Behmard , Seyed Javad Davarpanah ,</p>	<p>Biointerface Research in Applied Chemistry</p> <p>Volume 11, Issue 5, Pages 12916-12924</p>	<p><a href="https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2021/01/20695837115.1291612924.pdf">https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2021/01/20695837115.1291612924.pdf</a></p>



			receptor			
22.	Benkaci–Ali Farid et al. 2006	2006	Chemical composition of seed essential oils from Algerian <i>Nigella sativa</i> extracted by microwave and hydrodistillation	Farid Benkaci–Ali, Aoumeur Baaliouamer, Brahim Y. Meklati, Farid Chemat,	FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL Volume 22, Issue 2 March/April 2007 Pages 148-153	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ffj.1773?casa_token=hgwRtHcy6QoAAAAA:aRvU4nQgtuxaBJ7ZJHd4fXRCfCnDeI0aoEgyu7pnoo_Cy60n9QzMeMuUA95hKQS4srd_GlpfB4XIVv0m">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ffj.1773?casa_token=hgwRtHcy6QoAAAAA:aRvU4nQgtuxaBJ7ZJHd4fXRCfCnDeI0aoEgyu7pnoo_Cy60n9QzMeMuUA95hKQS4srd_GlpfB4XIVv0m</a>
23.	Fogang H.P.D., et al, 2014	2014	In vitro biological activities of seed essential oils from the Cameroonian spices <i>Afrotyrax lepidophyllus</i>	Hervet P D Fogang, Filippo Maggi, Léon A Tapondjou, Hilairé M Womeni, Fabrizio Papa,	Chem Biodivers . 2014 Jan;11(1):161-9. doi: 10.1002/cbdv.201300237.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443436/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443436/</a>

			MILDBR. and Scorodophloeus zenkeri HARMS rich in sulfur-containing compounds	Luana Quassinti, Massimo Bramucci, Luca A Vitali, Dezemona Petrelli, Giulio Lupidi, Sauro Vittori, Luciano Barboni		
24.	El-Baroty G. S. et al. 2010	2010	Characterization of antioxidant and antimicrobial compounds of cinnamon and ginger essential oils	G. S. El-Baroty , H. H. Abd El-Baky , R. S. Farag and M. A. Saleh	African Journal of Biochemistry Research Vol. 4(6), pp. 167-174, June 2010	<a href="https://academicjournals.org/journal/AJBR/article-full-text-pdf/8D4DEA111465">https://academicjournals.org/journal/AJBR/article-full-text-pdf/8D4DEA111465</a>
25.	García, C., et al. (2017).	(2017)	Valorization of Eucalyptus Leaves by Essential Oil Extraction as an Added Value Product in Mexico	Conrado García, Gisela Montero, Marcos A. Coronado, Benjamín Valdez, Margarita Stoytcheva, Navor Rosas, Ricardo Torres & Carlos A. Sagaste	Waste and Biomass Valorization Volume 8, Issue 4, Pages 1187 – 1197 June 2017	<a href="https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s12649-016-9695-x">https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/article/10.1007/s12649-016-9695-x</a>

26.	Araújo do Nascimento G. et al. 2019	2019	Bradycardic and antiarrhythmic effects of the D- limonene in rats	Gildenisson Araújo do Nascimento <sup>1</sup> , Die go Santos de Souza <sup>1</sup> , Bruno Santos Lima <sup>1</sup> , Carla Maria Lins de Vasconcelos <sup>1</sup> , Ad riano Antunes de Souza Araújo <sup>1</sup> , Aimée Obolari Durço <sup>1</sup> , Lucindo José Quintans- Junior <sup>1</sup> , Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida <sup>2</sup> , Aldeída Pereira Oliveira <sup>3</sup> , Valter Joviniano de Santana- Filho <sup>1</sup> , André Sales Barreto <sup>1</sup> , Márcio Roberto Viana Dos Santos <sup>1</sup>	Original Article Arq. Bras. Cardiol. 113 (5) Nov 2019 <a href="https://doi.org/10.5935/abc.20190173">https://doi.org/10.5935/abc.20190173</a>	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482987/">https://pub med.ncbi.nlm.nih.gov/3 1482987/</a>

27.	Golmakani , M. T., & Rezaei, K. (2008)	2008	Comparison of microwave- assisted hydrodistillation with the traditional hydrodistillation method in the extraction of essential oils from <i>Thymus vulgaris</i> L.	Mohammad- Taghi Golmakani and Karamatollah Rezaei	Food Chemistry  Volume 109, Issue 4, 15 August 2008, Pages 925- 930	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814608000940">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814608000940</a>
28.	Gowrishan kar S., et al. 2021	2021	Promising phytochemicals of traditional Indian herbal steam inhalation therapy to combat COVID- 19 – An in silico study	Shanmugaraj Gowrishankar , Sa nkar Muthumanickam , Arumugam Kamaladevi , Cha ndrasekar Karthika , Ravi Jothi , Pandi Boomi , Dharuma n Maniazhagu , Shu nmugiah Karutha Pandian	Food and Chemical Toxicology Volume 148 Article number 111966	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3412235/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3412235/</a>
29.	Graziano	2016	In vitro effects	Talita Signoreti	J. Appl. Oral	<a href="https://pub">https://pub</a>

	T.S. et al. 2016		of Melaleuca alternifolia esse ntial oil on growth and production of volatile sulphur compounds by oral bacteria.	Graziano ,  Caroline Morini Calil ,  Adilson Sartoratto ,  Gilson César Nobre Franco ,  Francisco Carlos Groppo ,  Karina Cogo- Müller	Sci. 2016, 24, 582–589	med.ncbi.nlm.nih.gov/28076463/
30.	Soltan H. R. et al. 2016	2016	Comparative antibacterial activity of garlic essential oil extracted by hydro– distillation and diethyl ether extraction methods on four pathogenic	Hamdy R Soltan, Soad M Ahmed, Doaa A Emam	Med crave Advances in Plants & Agriculture Research  Volume 4 Issue 2 - 2016	<a href="https://medcraveonline.com/APAR/APAR-04-00132.pdf">https://medcraveonline.com/APAR/APAR-04-00132.pdf</a>

			bacteria			
31.	Ho CY et al.(2012)	(2012)	Effect of diallyl sulfide on in vitro and in vivo Nrf2-mediated pulmonic antioxidant enzyme expression via activation ERK/p38 signaling pathway.	Ho CY, Cheng YT, Chau CF, Yen GC	J Agric Food Chem 60:100–107.	<a href="https://doi.org/10.1021/jf203800d">https://doi.org/10.1021/jf203800d</a>
32.	Han H. et al. 2020	2020	Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors	Huan Han, <sup>a,*</sup> Qingfeng Ma, <sup>b,*</sup> Cong Li, <sup>c,*</sup> Rui Liu, <sup>a</sup> Li Zhao, <sup>c</sup> Wei Wang, <sup>d</sup> Pingan Zhang, <sup>a</sup> Xinghui Liu, <sup>e</sup> Guosheng Gao, <sup>f</sup> Fang Liu, <sup>g</sup> Yingan Jiang, <sup>h</sup> Xiaoming Cheng, <sup>i</sup> Chenglian g Zhu, <sup>a</sup> and Yuchen Xia <sup>c</sup>	Emerging Microbes & Infections Volume 9, 2020 - Issue 1 Pages 1123-1130   Received 16 Mar 2020, Accepted 11 May 2020, Published online: 31 May 2020	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473317/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473317/</a>

33.	Islam M.N. <sup>a, b</sup> , et al. 2021	March 2021	Revisiting pharmacological potentials of Nigella sativa seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure	Mohammad Nazrul Islam, Khandkar Shaharina Hossain, Partha Protim Sarker, Jannatul Ferdous, Md. Abdul Hannan, Md. Masudur Rahman, Dinh-Toi Chu, Md. Jamal Uddin	Phytotherapy Research  Volume 35,  Issue 3, Pages 1329 – 1344	<a href="http://dx7nk9sl6m.solutions.com.unican.idm.oclc.org/?sid=Elsevier:Scopus&amp;genre=article&amp;issn=0951418X&amp;volume=35&amp;issue=3&amp;page=1329&amp;epage=1344&amp;pages=1329-1344&amp;artnum=&amp;date=2021&amp;title=Phytotherapy+Research&amp;atitle=Revisiting+pharmacological+potentials+of+Nigella+sativa+seed%3a+A+promising+option+for+COVID-19+preventi">http://dx7nk9sl6m.solutions.com.unican.idm.oclc.org/?sid=Elsevier:Scopus&amp;genre=article&amp;issn=0951418X&amp;volume=35&amp;issue=3&amp;page=1329&amp;epage=1344&amp;pages=1329-1344&amp;artnum=&amp;date=2021&amp;title=Phytotherapy+Research&amp;atitle=Revisiting+pharmacological+potentials+of+Nigella+sativa+seed%3a+A+promising+option+for+COVID-19+preventi</a>
-----	--	---------------	--	---	---	---

						on+and+cur e&aufirst=M .N.&auinit= M.N.&auinit 1=M&aulast =Islam&id=d oi:10.1002% 2fptr.6895
34.	ISO, 2004.		International Organisation for Standardisation. ISO 4730:2004. Oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type (tea tree oil). International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland, 2004			
35.	Jackson, A.L. and Loeb, L.A. 2001	2001	The contribution of endogenous sources of DNA damage to the	A L Jackson L A Loeb	Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen., 2001, 477, 7–21.)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1376682/">https://pub med.ncbi.nlm.nih.gov/1 376682/</a>



			multiple mutations in cancer.			
36.	Yun J. 2014	2014	Limonene inhibits methamphetamine-induced locomotor activity <i>via</i> regulation of 5-HT neuronal function and dopamine release	Jaesuk Yun	Phytomedicine Volume 21, Issue 6, 15 May 2014, Pages 883-887	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462212/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462212/</a>
37.	Kabuba J., And Huberts R. 2009	2009	Steam extraction of essential oils: Investigation of process parameters	John Kabuba, And Robert Huberts	Volume 87, Issue 6 December 2009 Pages 915-920	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cjce.20236">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cjce.20236</a>
38.	Goldman J. L. et al. 2014	2014	Pleiotropic effects of interleukin-6 in a "two-hit" murine model of acute respiratory	Julia L. Goldman, <sup>1,2</sup> Saad Sammani, <sup>1</sup> Carrie Kempf, <sup>1,4</sup> Laleh Saadat, <sup>1</sup> Eleftheria Letsiou, <sup>1</sup> Ting Wang, <sup>1,4</sup> Liliana	Pulmonary Circulation. 2014 Jun;4(2):280-8. doi: 10.1086/675991.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070787/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070787/</a>

			distress syndrome	Moreno-Vinasco, <sup>1</sup> Alicia N. Rizzo, <sup>1</sup> Jeffrey D. Fortman, <sup>2</sup> and Jo e G. N. Garcia.		
39.	Mechergui K. et al. 2010	2010	Essential oils of <i>Origanum vulgare</i> L. subsp. <i>glandulosum</i> (Desf.) letswaart from Tunisia: chemical composition and antioxidant activity	Kaouther Mechergui, José A Coelho, Maria C Serra, Sassia B Lamine, Sadok Boukhchina, Mohamed L Khouja,	Journal of the Science of Food and Agriculture Volume 90, Issue 10 15 August 2010 Pages 1745-1749	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.4011">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.4011</a>
40.	Malatova K. et al 2011	2011	Optimization of harvest regime and post-harvest handling in geranium production to maximize essential oil yield in Rwanda	Katarina Malatova <sup>a</sup> , Nicholas Hitiman <sup>a,b</sup> , Theodor Niyibizi <sup>b</sup> , James E. Simon <sup>c</sup> , H. Rodolfo Juliani	Industrial Crops and Products Volume 34, Issue 2, September 2011, Pages 1348-1352	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669010003389">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669010003389</a>
41.	Řebíčková K. et al 2020	2020	Comparison of Chemical Composition and Biological	Kristýna Řebíčková, Tomáš Bajer,	Plant Foods for Human Nutrition volume 75, pages 495–	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-">https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-</a>

			Properties of Essential Oils Obtained by Hydrodistillation and Steam Distillation of <i>Laurus nobilis</i> L.	David Šilha, Karel Ventura & Petra Bajerová	504 (2020)	020-00834-y
42.	Kuhn et al. 2004	2004	What's new in the renin-angiotensin system?	Kuhn, Li, Choe, & Farzan	Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS, 01 Nov 2004, 61(21):2738-2743	DOI: 10.1007/s00018-004-4242-5
43.	Kulkarni S.A. <sup>a</sup> , et al. 2020	2020	Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein	Seema A.Kulkarni Santhosh KumarNagarajan  Veena Ramesh Velusamy Palaniyandi S. Periyar Selvam Thirumurthy Madhavan	Journal of Molecular Structure Volume 1221 Article number 128823	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2020.1772112">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2020.1772112</a>
44.	Kumar A.	(2020)	Identification of	Kumar A,	Journal of	<a href="https://ww">https://ww</a>

	et al. (2020)		phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches	Choudhir G, Shukla SK, Sharma M, Tyagi P, Bhushan A, Rathore M	Biomolecular Structure and Dynamics Volume 39, 2021 - Issue 10.	w.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2020.1772112
45.	fatima Douiri L. et al. 2013	2013	Chemical composition and biological activity of <i>Allium sativum</i> essential oils against <i>Callosobruchus maculatus</i>	Lalla fatima Douiri , Ahmed Boughdad , Omar Assobhei , Mohieddine Moumni	IOSR Journal Of Environmental Science, Toxicology And Food Technology (IOSR-JESTFT) e-ISSN: 2319-2402,p- ISSN: 2319-2399. Volume 3, Issue 1 (Jan. - Feb. 2013), PP 30-36	<a href="https://cites.eerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1047.8280&amp;rep=rep1&amp;type=pdf">https://cites.eerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1047.8280&amp;rep=rep1&amp;type=pdf</a>
46.	Li et al., 2005	2005	Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus	Shi-You Li <sup>1</sup> , Cong Chen, Hai-Qing Zhang, Hai-Yan Guo, Hui Wang, Lin Wang, Xiang Zhang, Shi-Neng Hua, Jun Yu, Pei-Gen Xiao, Rong-	Antiviral Res., 67 (1) (2005 ), pp. 18-23	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885816/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885816/</a>

				Song Li, Xuehai Tan		
47.	Li et al., 2018	2018	Proscillaridin A induces apoptosis and suppresses non-small-cell lung cancer tumor growth via calcium-induced DR4 upregulation	Run-Ze Li, Xing-Xing Fan, Fu-Gang Duan, Ze-Bo Jiang, Hu-Dan Pan, Lian-Xiang Luo, Yan-Ling Zhou, Ying Li, Ying-Jia Yao, Xiao-Jun Yao, Elaine Lai-Han Leung & Liang Liu	Cell Death Dis., 9 (2018), p. 696	<a href="https://www.nature.com/articles/s41419-018-0733-4">https://www.nature.com/articles/s41419-018-0733-4</a>
48.	Liu et al., 2021	2021	Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro	Hongbo Liu , Fei Ye , Qi Sun , Hao Liang , Chunmei Li , Siyang Li , Roujian Lu , Baoying Huang , Wenjie Tan , Luhua Lai	J Enzyme Inhib Med Chem . 2021 Dec;36(1):497-503. doi: 10.1080/14756366.2021.1873977.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491508/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491508/</a>
49.	Loizzo, M. R et al. 2008	2008	Phytochemical Analysis and in Vitro Antiviral Activities of the	Monica R Loizzo <sup>1</sup> , Antoine M Saab, Rosa Tundis, Giancarlo	Chem. Biodivers. 2008, 5(3), 461–470. DOI: 10.1002/cbd	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18357554/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18357554/</a>

			Essential Oils of Seven Lebanon Species	A Statti, Francesco Menichini, Ilaria Lampronti, Roberto Gambari, Jindrich Cinatl, Hans Wilhelm Doerr	v.200890045.	
50.	Reicks M.M. & Crankshaw D. 1993	1993	Effects of D-limonene on hepatic microsomal monooxygenase activity and paracetamol-induced glutathione depletion in mouse	M. M. Reicks & D. Crankshaw	Xenobiotica the fate of foreign compounds in biological systems Volume 23, 1993 - Issue 7 Pages 809-817	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00498259309166786?journalCode=ixen20">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00498259309166786?journalCode=ixen20</a>
51.	Jordán M.J. et al 2006	2006	Seasonal variation of <i>Thymus hyemalis</i> Lange and Spanish <i>Thymus vulgaris</i> L. essential oils composition	M.J.Jordán <sup>a</sup> , R.M. Martínez <sup>a</sup> , K.L.Goodner <sup>b</sup> , E.A.Baldwin <sup>b</sup> , J.A.Sotomayor <sup>a</sup>	Industrial Crops and Products Volume 24, Issue 3, November 2006, Pages 253-263	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669006000835">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669006000835</a>

52.	Mantovani , A. 2005	2005	Cancer: inflammation by remote control.	Alberto Mantovani	Nature, 2005, 435, 752–753.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15944689/">https://pub med.ncbi.nl m.nih.gov/1 5944689/</a>
53.	Akhbari M. et al. (2018)	(2018)	Optimization of microwave assisted extraction of essential oils from Iranian Rosmari nus officinalis L. using RSM	Maryam Akhbari, Saeed Masoum, Fahimeh Aghababaei & Sepideh Hamedi	Journal of Food Science and Technology volu me 55, pages219 7–2207 (2018)	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s13197-018-3137-7">https://link.s pringer.com /article/10.1 007/s13197- 018-3137-7</a>
54.	Masango, P. 2005	2005	Cleaner production of essential oils by steam distillation	P. Masango,	J. Clean Prod., 2005, 13, 833– 839	<a href="https://www.semanticscholar.org/paper/Cleaner-production-of-essential-oils-by-steam-Masango/d84c4ee038fb026a612e394cae57e489b660f400">https://ww w.semantics cholar.org/p aper/Cleane r- production- of-essential- oils-by- steam- Masango/d8 4c4ee038fb 026a612e39 4cae57e489 b660f400</a>
55.	Massi et	2017	Research	Alessandro	Molecules, 22 (8)	<a href="https://pub">https://pub</a>

	al., 2017		progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents	Massi , Olga Bortolini , Daniele Ragno , Tatiana Bernardi , Gianni Sacchetti , Massi mo Tacchini , Carmela De Risi	(2017), p. 1270	med.ncbi.nlm.nih.gov/28758919/
56.	McCord JM et al. (2020)	(2020)	Nrf2 activator PB125 <sup>®</sup> as a potential therapeutic agent against COVID-19.	McCord JM, Hybertson BM, Cota-Gomez A, Gao B	bioRxiv:2020.2005.2016.099788.	<a href="https://doi.org/10.1101/2020.05.16.099788">https://doi.org/10.1101/2020.05.16.099788</a>
57.	Letko M.et al. 2020	2020	Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses	Michael Letko, Andrea Marzi & Vincent Munster	Nat. Microbiol. 2020, 5, 562–569.	<a href="https://www.nature.com/articles/s41564-020-0688-y">https://www.nature.com/articles/s41564-020-0688-y</a>
58.	Reza Morshedloo M. et al. 2018	2018	Essential oil profile of oregano ( <i>Origanum vulgare</i> L.) populations	Mohammad Reza Morshedloo <sup>a</sup> , Seyyed Alireza Salami <sup>b</sup> , Vahideh Nazeri <sup>b</sup> , Filippo Maggi <sup>c</sup> , Lyle Craker <sup>d</sup> ,	Industrial Crops and Products  Volume 119, 1 September 2018, Pages 183-190	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669018302723">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669018302723</a>



			grown under similar soil and climate conditions			
59.	Golmakani M.T. and Moayyedi M. 2015	November 2015	Comparison of heat and mass transfer of different microwave-assisted extraction methods of essential oil from Citrus limon (Lisbon variety) peel	Mohammad-Taghi Golmakani, and Mahsa Moayyedi	FOOD SCIENCE & NUTRITION Volume3, Issue6 November 2015 Pages 506-518	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.240">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.240</a>
60.	Ulasli M. et al. 2014	2014	The effects of Nigella sativa (Ns), Anthemis hyalina (Ah) and Citrus sinensis (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes	Mustafa Ulasli <sup>1</sup> , Serdar A Gurses, Recep Bayraktar, Onder Yumrutas, Serdar Oztuzcu, Mehri Igci, Yusuf Ziya Igci, Ecir Ali Cakmak, Ahmet Arslan	Molecular Biology Reports volume 41, pages1703–1711 (2014)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413991/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413991/</a>

			family			
61.	Benkeblia N. 2004	2004	Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions ( <i>Allium cepa</i> ) and garlic ( <i>Allium sativum</i> )	N.Benkeblia	LWT - Food Science and Technology Volume 37, Issue 2, March 2004, Pages 263-268	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643803001671">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643803001671</a>
62.	Nagoor Meeran M.F. <sup>a</sup> et al. 2021	January 2021	Can limonene be a possible candidate for evaluation as an agent or adjuvant against infection, immunity, and inflammation in COVID-19?	M.F.Nagoor Meeran <sup>a</sup> , A.Seenipandi <sup>a</sup> , HayateJaved <sup>b</sup> , CharuSharma <sup>c</sup> , Hebaallah MamdouhHashieh <sup>a</sup> , Sameer N.Goyal <sup>d</sup> , Niraj KumarJha <sup>e</sup> , Shrees hOjha <sup>a</sup> ,	Heliyon Volume 7, Issue 1 Article number e05703	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05703">http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05703</a>

						Can+limone ne+be+a+po ssible+candi date+for+ev aluation+as+ an+agent+or +adjuvant+a gainst+infect ion%2c+imm unity%2c+an d+inflammat ion+in+COVI D- 19%3f&aufir st=M.F.&au nit=M.F.&au init1=M&aul ast=Nagoor+ Meeran&id= doi:10.1016 %2fj.heliyon .2020.e0570 3
63.	Safwat Younis N. 2020	2020	D-Limonene mitigate myocardial injury in rats through MAPK/ERK/NF- κB pathway	Nancy Safwat Younis	Korean J. Physiol. Pharmacol. 2020; 24(3): 259-266. Published online: 1 May 2020 DOI: <a href="https://doi.org/10.4196/kjpp.2020.24.3.259">https://doi.org/10.4196/kjpp.2020.24.3.259</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193911/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193911/</a>

			inhibition			
64.	THI TO QUYEN N. et al. 2020	2020	Essential Oil from Lemon (Citrus aurantifolia) Grown in Ben Tre Province, Vietnam: Condition Extraction, Chemical Composition and Antibacterial Properties	NGO THI TO QUYEN, NGUYEN THI NGOC QUYEN , HUYNH THI KIEU LINH , THUY TRANG LE NGOC , HOANG LE TUAN ANH , NGUYEN HONG KHOI NGUYEN, THIEN HIEN TRAN, HUYNH NGOC THANH TAM and MAI HUYNH CANG	Asian Journal of Chemistry Volume 32, Issue 4, Pages 965 – 969 2020	<a href="http://www.asianjournalofchemistry.co.in/User/ViewFreeArticle.aspx?ArticleID=32_4_38">http://www.asianjournalofchemistry.co.in/User/ViewFreeArticle.aspx?ArticleID=32_4_38</a>
65.	Oussalah, M et al. 2007	2007	Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria: E. coli O157: H7, Salmonella typhimurium, Staphylococcus aureus and Listeria	Mounia Oussalah  Stéphane Caillet  Linda Saucier  Monique Lacroix	Food Control., 2007, 18, 414– 420).	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713505002872">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713505002872</a>

			monocytogenes.			
66.	Panikar S. et al. 2021	2021	Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (M <sup>pro</sup> ) with pharmacokinetics and toxicological properties	Sukanya Panikar , Gunasekaran Shoba , Muthukrishnan Arun , Jesudass Joseph Sahayarayan , A Usha Raja Nanthini , Arunachalam Chinnathambi , Sulaiman A Alharbi , Omaira Nasif , Hak-Jae Kim	Journal of Infection and Public Health  <i>Volume 14, Issue 5, Pages 601 - 610</i>	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848890/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848890/</a>
67.	Patel VJ et al. (2018)	(2018)	Alternative and natural therapies for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.	Patel VJ, Biswas Roy S, Mehta HJ, Joo M, Sadikot RT	Biomed Res Int 2018:2476824.	<a href="https://doi.org/10.1155/2018/2476824">https://doi.org/10.1155/2018/2476824</a>
68.	Patne, T.	2020	Inhalation of essential oils:	Patne, T.;	International Journal of	<a href="https://pesquisa.bvsalud">https://pesquisa.bvsalud</a>

	et al 2020		Could be adjuvant therapeutic strategy for Covid-19	Mahore, J.; Tokmurke, P.	Pharmaceutical Sciences and Research ; 11(9):4095-4103, 2020.	.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covid-who-845578
69.	A. d'Alessio P. et al. 2014	2014	Anti-Stress Effects of d-Limonene and Its Metabolite Perillyl Alcohol	Patrizia A d'Alessio <sup>1</sup> , Jean-François Bisson, Marie C Béné	Rejuvenation Research Vol. 17, No. 2 Original Articles 16 Apr 2014	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24125633/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24125633/</a>
70.	Pedersen, Anette et al. 2010	2010	Influence of psychological stress on upper respiratory infection-a meta-analysis of prospective studies	Anette Pedersen , Robert Zachariae, Dana H Bovbjerg	Psychosomatic Medicine: October 2010 - Volume 72 - Issue 8 - p 823-832	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716708/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716708/</a>
71.	Perry, N. and Perry, E. 2006	2006	Aromatherapy in the management of psychiatric disorders.	Nicolette Perry and Elaine Perry	CNS drugs, 2006, 20, 257-280.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16599645/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16599645/</a>
72.	Satyal P.et	2017	The Chemical	Prabodh Satyal , Jonathan D. Craft	Foods 2017, 6(8),	<a href="https://www.mdpi.com">https://www.mdpi.com</a>

	al. 2017		Compositions of the Volatile Oils of Garlic ( <i>Allium sativum</i> ) and Wild Garlic ( <i>Allium vineale</i> )	, Noura S. Dosoky and William N. Setzer	63;	/2304-8158/6/8/63/htm
73.	Quassinti, L et al. 2013	2013	Antioxidant and antiproliferative activity of <i>Hypericumhircinum</i> L. subsp. <i>majus</i> (Aiton) N. Robson essential oil.	Luana Quassinti, Giulio Lupidi, Filippo Maggi, Gianni Sagratini, Fabrizio Papa, Sauro Vittori, Armandodoriano Bianco, Massimo Bramucci	Nat. Prod. Res., 2013, 27, 862–868.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480321/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480321/</a>
74.	Rahman, M. T. 2020	2020	Potential Benefits of Combination of <i>Nigella Sativa</i> and Zn Supplements to Treat COVID-19	Rahman, M. T.	J. Herb. Med. 2020, 23, 100382.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32834942/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32834942/</a>
75.	Rathinavel T. et al., 2020	2020	Phytochemical 6-Gingerol- A promising Drug	Thirumalaisamy Rathinavel, Murugan	Int. J. Adv. Sci. Eng., 6 (4) (2020), pp. 1482-1489	<a href="https://www.scienceopen.com/doc">https://www.scienceopen.com/doc</a>

			of choice for COVID-19	Palanisamy , Srinivasan Palanisamy , Arjunan Subramanian , Selvankumar Thangaswamy		ument?vid=3f39fd2c-b38b-4a4b-ad44-a0d99e7ec444
76.	Rajkumar R.P. 2020	2020,	COVID-19 and mental health: a review of the existing literature	Ravi Philip Rajkumar	Asian Journal of Psychiatry  Volume 52, August 2020, 102066	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151415/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151415/</a>
77.	Rose P. et al. 2018	2018	Garlic and Gaseous Mediators	Peter Rose, Philip Keith Moore , Yi-Zhun Zhu	Trends Pharmacol. Sci., 39 (2018), pp. 624-634	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706261/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706261/</a>
78.	Saha et al. 2016	2016	Compositional and functional difference in cumin (Cuminum cyminum) essential oil extracted by hydrodistillation	Supradip Saha, Suresh Walia , Aditi Kundu , Khushbu Sharma , Jashbir Singh , Brijesh Tripathi and Archana Raina	Cogent Food & Agriculture (2016), 2: 1143166	<a href="http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1081.448&amp;rep=rep1&amp;type=pdf">http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1081.448&amp;rep=rep1&amp;type=pdf</a>



			and SCFE			
79.	Salim & Nouredine, 2020	(2020)	Identification of compounds from <i>Nigella sativa</i> as new potential inhibitors of 2019 novel coronavirus (COVID-19): Molecular docking study.	Salim, B., & Nouredine, M.	ChemRxiv, 03(31), 1– 12.	<a href="https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c7495c469df4070af43bbf">https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c7495c469df4070af43bbf</a>
80.	Sampangi-Ramaiah et al., 2020	2020	Molecular docking analysis of selected natural products from plants for inhibition of SARS-CoV-2 main protease	Sampangi-Ramaiah, Megha Hastantram, Vishwakarma, Ram, Shaanker, R. Uma	Curr. Sci., 118 (7) (2020), pp. 1087-1092	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covid-who-922994">https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covid-who-922994</a>
81.	Sardari S. <sup>a</sup> , et al. 2021	2021	Therapeutic effect of thyme ( <i>Thymus vulgaris</i> ) essential oil on patients with covid19: A	Saeed Sardari, Ahmadrza Mobaiend , Leila Ghassemifard , Koroosh Kamali , Narjes	Journal of Advances in Medical and Biomedical Research Volume 29, Issue 133, Pages 83 - 91	<a href="https://zums.ac.ir/journal/article-1-6197-en.html">https://zums.ac.ir/journal/article-1-6197-en.html</a>

			randomized clinical trial	Khavasi		
82.	Kodama S. et al. 2014	2014	Enhancement of Essential Oil Extraction for Steam Distillation by DBD Surface Treatment	Satoshi Kodama, Butree Thawatchaipracha, Hidetoshi Sekiguchi,	Plasma process and polymers Volume 11, Issue 2 February 2014 Pages 126-132	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppap.201300047?casa_token=Y_KLhae1BrIAAAAA%3A36ui06f19cJsRg06f3VbzazDC8aLkIHIB41D8vwtg_DnflbJ2M_QIYqPsnDhlz_rY7o8808gBcxwC4Qi">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppap.201300047?casa_token=Y_KLhae1BrIAAAAA%3A36ui06f19cJsRg06f3VbzazDC8aLkIHIB41D8vwtg_DnflbJ2M_QIYqPsnDhlz_rY7o8808gBcxwC4Qi</a>
83.	Senthil Kumar K.J. <sup>a</sup> , et al. 2020	2020	Geranium and lemon essential oils and their active compounds downregulate angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a SARS-	K. J. Senthil Kumar, M. Gokila Vani, Chung-Shuan Wang, Chia-Chi Chen, Yu-Chien Chen, Li-Ping Lu, Ching-Hsiang Huang, Chien-Sing Lai and Sheng-Yang Wang	Plants Volume 9, Issue 6, Pages 1 – 12 Article number 770	<a href="https://www.mdpi.com/2223-7747/9/6/770">https://www.mdpi.com/2223-7747/9/6/770</a>

			CoV-2 spike receptor-binding domain, in epithelial cells			
84.	Sharma A.D. and Kaur I. 2020	2020	Jensenone from eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection	Arun Dev Sharma and Inderjeet Kaur	Research & Reviews in Biotechnology & Biosciences Volume: 7, Issue: 1, Year: 2020 PP: 59-66	<a href="https://www.researchgate.net/publication/340578811_Jensenone_from_eucalyptus_essential_oil_as_a_potential_inhibitor_of_COVID_19_corona_virus_infection">https://www.researchgate.net/publication/340578811_Jensenone_from_eucalyptus_essential_oil_as_a_potential_inhibitor_of_COVID_19_corona_virus_infection</a>
85.	Sharma A.D. and Kaur I. 2020	2020	Eucalyptol (1,8 cineole) from Eucalyptus Essential Oil a Potential Inhibitor of COVID 19 Corona Virus Infection by Molecular Docking Studies	Arun Dev Sharma and Inderjeet Kaur	Preprints 2020, 2020030455	How to cite: Sharma , A.D.; kaur, I. Eucalyptol (1,8 cineole) from Eucalyptus Essential Oil a Potential Inhibitor of COVID 19

						Corona Virus Infection by Molecular Docking Studies . Pre prints 2020, 2020030455 (doi: 10.20944/preprints202003.0455.v1).
86.	Shuai et al (2006)	2006	An overall picture of SARS coronavirus (SARS-CoV) genome-encoded major proteins: structures, functions and drug development.	Shuai Chen <sup>1</sup> , Haibin Luo, Lili Chen, Jing Chen, Jianhua Shen, Weiliang Zhu, Kaixian Chen, Xu Shen, Hualiang Jiang	Current Pharmaceutical Design, Volume 12, Number 35, 2006, pp. 4539-4553(15)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17168760/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17168760/</a>
87.	Tsao S.M. & Yin M.C.2001	2001	In-vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and	Shyh-Ming Tsao & Mei-Chin Yin	JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY Volume 50, Issue 7	<a href="https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/0022-1317-">https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/0022-1317-</a>

			Chinese leek oils			50-7-646#tab2
88.	Sidra Y. et al. 2020	2020	Phytochemical Analysis and In Vitro Activity of Essential Oils of Selected Plants against Salmonella enteritidis and Salmonella gallinarum of Poultry Origin	Yasmin S. <sup>a</sup> , Nawaz M. <sup>a</sup> , Anjum A.A. <sup>a</sup> , Ashraf K. <sup>b</sup> , Basra M.A.R. <sup>c</sup> , Mahmood A. <sup>a</sup> , Khan I. <sup>a</sup> , Malik F. <sup>a</sup>	<i>Pakistan Veterinary Journal</i> Volume 40, Issue 2, Pages 139 – 144, 2020	<a href="https://www.scopus.com/unica.com.oclc.org/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085511244&amp;origin=resultslist&amp;sort=plf-f&amp;src=s&amp;sid=46638d835d3c56ca340f82f5c301622d&amp;sot=b&amp;sdt=b&amp;sl=40&amp;s=TITLE-ABS-KEY%28garlic+steam+distillation%29&amp;relpos=4&amp;citeCnt=3&amp;searchTerm=">https://www.scopus.com/unica.com.oclc.org/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085511244&amp;origin=resultslist&amp;sort=plf-f&amp;src=s&amp;sid=46638d835d3c56ca340f82f5c301622d&amp;sot=b&amp;sdt=b&amp;sl=40&amp;s=TITLE-ABS-KEY%28garlic+steam+distillation%29&amp;relpos=4&amp;citeCnt=3&amp;searchTerm=</a>
89.	Silva et al. 2020	2020	Essential oils as antiviral agents.	Silva J, Figueiredo P, Byler K, Setzer	IJMS Volume 21	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm">https://pubmed.ncbi.nlm</a>

			Potential of essential oils to treat SARS-CoV-2 infection: an in-silico investigation	W	Issue 10	m.nih.gov/32408699/
90.	Ashraf S. et al. 2020.	November 30, 2020.	Honey and Nigella sativa against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): A multi-center placebo-controlled randomized clinical trial	Sohaib Ashraf, Shoaib Ashraf, Moneeb Ashraf, Muhammad Ahmad Imran, Larab Kalsoom, Uzma Nasim Siddiqui, Iqra Farooq, Zaighum Habib, Sidra Ashraf, Muhammad Ghufra, Muhammad Kiwan Akram, Nighat Majeed, Zain-ul-Abdin, Rutaba Akmal, Sundas Rafique, Khawar Nawaz, Muhammad Ismail K Yousaf, Sohail Ahmad, Muhammad	medRxiv.	<a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.30.2017364v4">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.30.2017364v4</a>

				<p>Sarmad Shahab, Muhammad Faisal Nadeem, M uhammad Azam, Hui Zheng, Amber Malik, Mahmood Ayyaz, Talha Mahmud, Q azi Abdul Saboor, Ali Ahmad, Muha mmad Ashraf, Ma teen Izhar Shaikh Zayed, Abubakar Hilal, Arz Muham mad, Zeeshan Sha ukat, Ayesha Kha qan, Kanwal Haya t, Shahroze Arsha d, Muhammad Ha ssan, Abeer-bin- Awais, Ammara A hmad, Tayyab Mu ghal, Abdur Rehman Virk, Mu hammad Umer, Muhammad Suha il, Sibgha Zulfiqar, Saulat Sarfraz, Muhammad Imran Anwar, Aye</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				sha Humayun, R A Khokhar, S Siddique		
91.	Storz, P. 2005	2005	Reactive oxygen species in tumor progression.	Peter Storz	Front. Biosci., 2005, 10, 1881–1896	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769673/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15769673/</a>
92.	Tran T.H. et al 2020	2020	Optimizatoin of Microwave-assisted extraction and compositional determination of essential oil from leaves of Eucalyptus globulus	T H Tran <sup>1</sup> , T C Q Ngo <sup>1</sup> , T P Dao <sup>1</sup> , Nguyen P T N <sup>1</sup> , T N Pham <sup>1</sup> , T D Nguyen <sup>1,4</sup> , H T K Linh <sup>5</sup> , N H Nguyen <sup>6</sup> and M H Cang <sup>7</sup>	IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Volume 736, Engineering Science and Technology	<a href="https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/736/2/022040/met">https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/736/2/022040/met</a> ae
93.	Tallei et al., 2020	(2020)	Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and spike (S) glycoprotein inhibitors: a molecular docking study.	Tallei TE, Tumilaar SG, Niode NJ, Fatimawali F, Kepel BJ	Preprints 2020: 2020040102.	<a href="https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2020/6307457/">https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2020/6307457/</a>



94.	Thi Phuong Thuy B. et al. 2020	2020	Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil	Bui Thi Phuong Thuy, Tran Thi Ai My, Nguyen Thi Thanh Hai, Le Trung Hieu, Tran Thai Hoa, Huynh Thi Phuong Loan, Nguyen Thanh Trie, Tran Thi Van Anh, Phan Tu Quy, Pham Van Tat, Nguyen Van Hue, Duong Tuan Quang*, Nguyen Tien Trung, Vo Thanh Tung, Lam K. Huynh, and Nguyen Thi Ai Nhung	ACS Omega 2020, 5, 14, 8312–8320 Publication Date: March 31, 2020	<a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c00772">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c00772</a>
95.	Tiralongo et al. 2011	2011	Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial.	Tiralongo E, Wee S, Lea R	BMC Complement Altern Med. 2011; 11:6	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848651/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848651/</a>
96.	Tsimogiannis D. and Oreopoulou V.	May 2018	A kinetic study of essential oil components distillation for the recovery of	Tsimogiannis D., Oreopoulou V.	Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants Volume 9,	<a href="https://www.sciencedirect.com.unican.i">https://www.sciencedirect.com.unican.i</a>

	2018		carvacrol rich fractions		Pages 117 – 123 May 2018	dm.oclc.org/science/article/pii/S2214786117305090?via%3Dihub
97.	Usachev E.V. et al. 2013	2013	Antiviral activity of tea tree and eucalyptus oil aerosol and vapour	Evgeny V.Usachev Oleg V.Pyankov Olga V.Usacheva Igor E.Agranovski	Journal of Aerosol Science Volume 59, May 2013, Pages 22-30	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2013.01.004">https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2013.01.004</a> . ( <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021850213000086">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021850213000086</a> )
98.	Zheljazkov V.D. et al. 2012	2012	Distillation Time Changes Oregano Essential Oil Yields and Composition but Not the Antioxidant or Antimicrobial Activities	Valtcho D. Zheljazkov , Tess Astatkie , and Vicki Schlegel	HortScience Page Count: 777–784 Volume 47: Issue 6	<a href="https://journals.ashs.org/hortsci/view/journals/hortsci/47/6/article-p777.xml">https://journals.ashs.org/hortsci/view/journals/hortsci/47/6/article-p777.xml</a>
99.	Rodrigues <sup>a</sup> V.H.et al.	2021	Similarity analysis of	Vítor H.Rodrigues <sup>a</sup> ,Mar	Industrial Crops and Products	<a href="https://www.sciencedir">https://www.sciencedir</a>

	2021		essential oils and oleoresins of <i>Eucalyptus globulus</i> leaves produced by distinct methods, solvents and operating conditions	celo M.R.de Melo <sup>a</sup> ,VicoTenberg <sup>ab</sup> ,RuiCarreira <sup>c</sup> ,InêsPortugal, <sup>a</sup> Carlos M.Silva	Volume 164, June 2021, 113339	ect.com/science/article/pii/S0926669021001035#bbib0105
100.	Wang, Z. Yang, L. 2021	24 April 2021	Chinese herbal medicine: Fighting SARS-CoV-2 infection on all fronts	Zhonglei Wang , Liyan Yang	Journal of Ethnopharmacology Volume 270, Article number 113869	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3485973/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3485973/</a>
101.	Winnicka et al. K, 2010	2010	Dual effects of ouabain, digoxin and proscillaridin A on the regulation of apoptosis in human fibroblasts	Katarzyna Winnicka , Krzysztof Bielawski, Anna Bielawska, Wojciech Milyk	Nat. Prod. Res., 24 (2010), pp. 274-285	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140806/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140806/</a>
102.	Wińska K.	2019	Essential Oils as	Katarzyna Wińska	Journals	<a href="https://ww">https://ww</a>

	et al. 2019		Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative?	,Wanda Mączka, Jacek Łyczko, Małgorzata Grabarczyk, Anna Czubaszek and Antoni Szumny	Molecules Volume 24 Issue 11	w.mdpi.com/1420-3049/24/11/2130/htm
103.	Li X.M et al 2009	2009	Extraction of <i>Cuminum cyminum</i> essential oil by combination technology of organic solvent with low boiling point and steam distillation	X.-M.Li <sup>a</sup> S. L.Tian <sup>a</sup> Z. C.Pang <sup>a</sup> J. Y.Shi <sup>b</sup> Z. S.Feng <sup>c</sup> Y. M.Zhang <sup>a</sup>	Food Chemistry Volume 115, Issue 3, 1 August 2009, Pages 1114-1119	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814609000144">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814609000144</a>
104.	Wong Y.C. et al. 2014	2014	Extraction of Essential Oil from Cinnamon ( <i>Cinnamomum zeylanicum</i> )	Y.C.Wong, M. Y. Ahmad-Mudzaqqir and W.A. Wan-Nu	ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY 2014, Vol. 30, No. (1): Pg. 37-47	<a href="https://naturalingredient.org/wp/wp-content/uploads/Cinnamon-extraction.pdf">https://naturalingredient.org/wp/wp-content/uploads/Cinnamon-extraction.pdf</a>
105.	YABRIR, B. <sup>a</sup> et al. 2021	January 2021	Minor composition compounds of algerian herbal	B. Yabrir A. Belhassan T. Lakhlifi G. Salgado M.	Journal of the Chilean Chemical Society Volume 65, Issue	<a href="https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_art">https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_art</a>

			medicines as inhibitors of sars-cov-2 main protease: Molecular docking and admet properties prediction	M. Bouachrine P. Munoz C. L. Gerli C. R. Ramirez T.	1 , Pages 5067-5074	text&pid=S0717-97072021000105067&lng=en&nrm=iso&tlng=en
106.	Yadalam P.K., et al. 2021	2021	Antiviral Essential Oil Components Against SARS-CoV-2 in Pre-procedural Mouth Rinses for Dental Settings During COVID-19: A Computational Study	Pradeep Kumar Yadalam, Kalaivani Varatharajan, K. Rajapandian, Priyanka Chopra, Deepavalli Arumuganainar, Thilgavathi Nagarathnam, Honglae Sohn, and Thirumurthy Madhavan	Frontiers in Chemistry Volume 929 Article number 642026	<a href="http://dx7nk9sl6m.search.serialssolutions.com/unican.idm.oclc.org/?sid=Elsevier:Scopus&amp;genre=article&amp;issn=22962646&amp;volume=9&amp;issue=&amp;spage=&amp;epage=&amp;pages=&amp;artnum=642026&amp;date=2021&amp;title=Frontiers+in+Chemistry&amp;atitl">http://dx7nk9sl6m.search.serialssolutions.com/unican.idm.oclc.org/?sid=Elsevier:Scopus&amp;genre=article&amp;issn=22962646&amp;volume=9&amp;issue=&amp;spage=&amp;epage=&amp;pages=&amp;artnum=642026&amp;date=2021&amp;title=Frontiers+in+Chemistry&amp;atitl</a>

						e=Antiviral+ Essential+Oil +Componen ts+Against+S ARS-CoV- 2+in+Pre- procedural+ Mouth+Rins es+for+Dent al+Settings+ During+COVI D- 19%3a+A+C omputation al+Study&au first=P.K.&a uinit=P.K.&a uinit1=P&au last=Yadala m&id=doi:1 0.3389%2ffc hem.2021.6 42026
107.	Tsunetsugu Y. & Ishibashi K. 2019	2019	Heart rate and heart rate variability in infants during olfactory stimulation	Yuko Tsunetsugu Keita Ishibashi	Annals of Human Biology Volume 46, 2019 - Issue 4: Special Issue: The Human Biology of Japan.	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119953/">https://pub med.ncbi.nl m.nih.gov/3 1119953/</a>

108.	Zhou L. <sup>a</sup> et al. 2021	2021	Chemical composition, antioxidant, antimicrobial, and phytotoxic potential of Eucalyptus grandis × E. urophylla leaves essential oils	Lijun Zhou , Jiajia Li, Qingbo Kong , Siyuan Luo , Jie Wang , Shiling Feng , Ming Yuan, Tao Chen, Shu Yuan and Chunbang Ding	Molecules Volume 26, Issue 52021 Article number 1450	<a href="https://www.mdpi.com/1420-3049/26/5/1450/htm">https://www.mdpi.com/1420-3049/26/5/1450/htm</a>
109.		2019	Farmacopea Europea		The 10th Edition of the Ph. Eur. was released in July 2019	<a href="https://phEur.edqm.eu/home">https://phEur.edqm.eu/home</a>
110.		14/07/2011	Real Farmacopea Española			<a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/farmacopea.htm">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/farmacopea.htm</a>
111.		s.f				( <a href="https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2015/5/">https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2015/5/</a>

						5/84278.pdf ).
112.		s.f.				<a href="https://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/portal/documents/20151/1256808/albardinal_octubre_2016.pdf/de6ce299-c753-2f61-fb5b-4861084afe5b?t=1484300459000">https://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/portal/documents/20151/1256808/albardinal_octubre_2016.pdf/de6ce299-c753-2f61-fb5b-4861084afe5b?t=1484300459000</a>
113.		s.f.				<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tomillo-13083626">https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tomillo-13083626</a>
114.		s.f.				<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-">https://www.elsevier.es/es-revista-</a>



						offarm-4-articulo-tomillo-13083626
115.		s.f.	Rae			<a href="https://dle.rae.es/lim%C3%B3n">https://dle.rae.es/lim%C3%B3n</a>
116.		s.f.				<a href="http://www.esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/13448.pdf">http://www.esteve.org/wp-content/uploads/2018/01/13448.pdf</a> )
117.		s.f.				<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-regaliz-actividad-farmacologica-indicaciones-13114933">https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-regaliz-actividad-farmacologica-indicaciones-13114933</a>
118.		s.f.				<a href="https://tiendahusqvarna.com/blog/s">https://tiendahusqvarna.com/blog/s</a>

						ambucus-nigra/
119.		s.f.				<a href="https://botpluweb.portalfarma.com/documentos/2009/8/31/40074.pdf">https://botpluweb.portalfarma.com/documentos/2009/8/31/40074.pdf</a>
120.	Eduardo Núñez C. 2008	2008	Extracciones con Soxhlet	Carlos Eduardo Núñez		<a href="http://cenunez.com.ar/archivos/39-Extraccincon equipoSoxhlet.pdf">http://cenunez.com.ar/archivos/39-Extraccincon equipoSoxhlet.pdf</a>
121.	Sanz Bascuñana E. s.f.	s.f.	Aromaterapia, de la magia a la certeza científica	Enrique Sanz Bascuñana		
122.		s.f.				<a href="http://www.dc3614shared.com">www.dc3614shared.com</a>
123.		s.f.				<a href="https://quimicafacil.net/manual-de-laboratorio/">https://quimicafacil.net/manual-de-laboratorio/</a>

						aceites- esenciales- hidrodestila cion/
124.		s.f.				<a href="http://elpequenoagroindustrial.blogspot.com/2014/07/extraccion-de-aceite-prensado.html#:~:text=Se%20realiza%20a%20trav%C3%A9s%20de,depende%C3%A1%20de%20la%20presi%C3%B3n%20ejercida.">http://elpequenoagroindustrial.blogspot.com/2014/07/extraccion-de-aceite-prensado.html#:~:text=Se%20realiza%20a%20trav%C3%A9s%20de,depende%C3%A1%20de%20la%20presi%C3%B3n%20ejercida.</a>
125.		s.f.				<a href="https://www.arbolesibericos.es/genero/laurus/species/laurus">https://www.arbolesibericos.es/genero/laurus/species/laurus</a>

						nobilis
126.		s.f.				<a href="https://www.ecorganicweb.com/especie-la-nuez-moscada/">https://www.ecorganicweb.com/especie-la-nuez-moscada/</a>